



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

**ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS POCO CONOCIDOS
DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA:
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
Y USO DE ANTICOAGULANTES DIRECTOS.**

TESIS DOCTORAL

Fernando Domínguez Rodríguez
Madrid, 2017

Memoria de investigación presentada por

Fernando Domínguez Rodríguez

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

DIRECTOR:

Dr. Pablo García Pavía

Profesor Honorario, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Coordinador Unidad de Cardiopatías Familiares,

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

TUTOR:

Dr. Javier Segovia Cubero

Profesor Asociado, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Sección Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante

Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

La presente tesis ha sido realizada en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España), con la colaboración de los hospitales pertenecientes al Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES) y las unidades de Cardiopatías familiares de los siguientes hospitales: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Clínico Virgen de la Victoria (Málaga), Hospital Son Llatzer (Mallorca), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona), Hospital General Universitario, (Alicante) y Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).



A mis padres, a Sara y a nuestra futura hija

Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y
pensar lo que nadie más ha pensado.

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de la colaboración de muchos profesionales de distintos centros repartidos por todo el país, y quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido, de una forma u otra, a que este proyecto se haya hecho realidad.

En primer lugar agradezco al Dr. García Pavía, director de esta tesis y responsable de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Ya desde mis primeros años de residencia he admirado su vocación investigadora y he aprendido de él como el carácter emprendedor, el tesón, el trabajo en equipo y el rigor científico son ingredientes clave para que los proyectos lleguen a buen puerto. Agradezco enormemente que haya confiado en mí durante estos últimos años, no sólo para la realización de esta tesis, sino por hacerme sentir parte de un equipo. Gracias por ser mi mentor en este gran mundo de las cardiopatías familiares.

Al Dr. Javier Segovia, jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de del Hospital Universitario Puerta de Hierro y tutor de esta tesis. Es un ejemplo de calidad médica y calidez humana, situando al paciente en el centro de todas las decisiones. Agradezco el haber podido compartir parte de mi período formativo como cardiólogo con él y todo el equipo de trasplante cardíaco.

Al Dr. Alonso-Pulpón, jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Agradezco su apoyo incondicional a todo el que ha querido emprender un proyecto en el servicio. Su espíritu constructivo y carácter conciliador han calado en toda una generación de cardiólogos de Puerta de Hierro que le consideramos un referente para nuestro futuro profesional.

A todos mis compañeros de la Unidad de Cardiopatías Familiares y la Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Agradezco su apoyo incondicional y su ayuda siempre que la he necesitado. Me han hecho el trabajo diario muy fácil.

A todos los profesionales que han colaborado en el proyecto desde otros hospitales. Gracias por estar siempre en las distancia contestando correos electrónicos, rellenando bases de datos y aportando ideas que han hecho crecer este trabajo.

A Iván Adán y Ana Royuela. Su colaboración en la realización de los análisis estadísticos ha sido imprescindible para la consecución de este proyecto. Gracias por vuestra paciencia y total disponibilidad.

A todo el personal del Servicio de Cardiología de Puerta de Hierro: médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos. Ha sido un gran placer haber compartido estos años de aprendizaje y experiencia con vosotros. Me siento muy orgulloso de formar parte de este gran equipo.

A mis padres. Agradezco enormemente su apoyo incondicional y la educación que me han brindado desde niño. Los valores humanos que me han inculcado siempre son la mejor herencia para el futuro.

A Sara, mi mujer, mi mejor amiga y compañera de vida. Gracias por tu comprensión y tus ánimos constantes durante la realización de esta tesis y siempre.

.

El presente trabajo, realizado para acceder al grado de Doctor en Medicina, se compone de dos estudios diferenciados destinados ambos a analizar aspectos clínicos y terapéuticos de la miocardiopatía hipertrófica.

Los títulos individuales de cada uno de los estudios se detallan a continuación:

- **ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.**
- **ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR.**

Este trabajo se ha podido llevar a cabo gracias a financiación procedente de los siguientes proyectos de investigación:

RD012 / 0042/0001, RD012 / 0042/0002, RD012 / 0042/0015, RD012 / 0042/0044, RD12 / 0042/0029, RD012 / 0042/0066, RD12 / 0042/0069. Red Investigación Cardiovascular. Subprograma RETICS (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud). Instituto de Salud Carlos III.

SAF2015-71863-REDT Ministerio de Economía y Competitividad.

Bristol Myers Squibb and Pfizer: Investigator initiated grant. Use of new oral anticoagulants in HCM patients with Atrial Fibrillation in real practice IP: Dr. García-Pavía. 2015-2016.

Publicaciones y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo:

Artículos:

Dominguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Fariñas MC, de Berrazueta JR, Zarauza J, Pericás Pulido JM, Paré JC, de Alarcón A, Sousa D, Rodriguez Bailón I, Montejo-Baranda M, Noureddine M, García Vázquez E, Garcia-Pavia P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4008

Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, Urbano-Moral JA, Fernández-Fernández X, Lopez-Cuenca D, Ajo-Ferrer R, Sanz-Sanchez J, Gomez-Perez Y, López-Garrido MA, Barriales-Villa R, Gimeno JR, Garcia-Pavia P. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. **En evaluación**

Dominguez F, González-López E, Padrón-Barthe L, Cavero M, García-Pavía P. The role of echocardiography in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017. **(en prensa)**

Otros trabajos de investigación realizados en el transcurso de esta tesis doctoral:

O'Mahony C, Jichi F, Ommen S, Wilde A, Arbustini E, Garcia Pavia P, Cecchi F, Olivotto I, Kitaoka H, Keren A, Carr-White G, Mogensen J, Antoniadis L, Mohiddin S, Mathew Maurer, Tang Hak C, Geske J, Siontis K, Mahmoud K, Vermeer A, Christiaans I, Favalli V, Gutmann O, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Gotsman I, Beuser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. An international external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. **En evaluación.**

González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017 (Epub ahead of print).

Ortiz-Genga MF, Cuenca S Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, Padrón-Barthe L, Duro-Aguado I, Jiménez-Jáimez J, Hidalgo-Olivares VM, García-Campo E, Lanzillo C, Suárez-Mier MP, Yonath H, Marcos-Alonso S, Ochoa JP, Santomé JL, García-Giustiniani D, Rodríguez-Garrido JL, Domínguez F, Merlo M, Palomino J, Peña ML, Trujillo JP, Martín-Vila A, Stolfo D, Molina P, Lara-Pezzi E, Calvo-Iglesias FE, Nof E, Calò L, Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Arad M, García-Pavía P, Monserrat L. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 6;68(22):2440-2451

Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschoepe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. Rev Esp Cardiol (Eng Edition) 2016 Feb;69(2):178-87

Sayago I, Dominguez-Rodriguez F, Oteo-Dominguez J. F, Gomez-Bueno M, Segovia J, Alonso-Pulpon, L. Impella CP(R) Circulatory Support Device as a Bridge to Heart

Transplantation: First Experience in Spain. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2015; 68 (10): 906-8

Calvete O, Martinez P, Garcia-Pavia P, Benitez-Buelga C, Paumard-Hernandez B, Fernandez V, Dominguez F, Salas C, Romero-Laorden N, Garcia-Donas J, Carrillo J, Perona R, Trivino JC, Andres R, Cano JM, Rivera B, Alonso-Pulpon L, Setien F, Esteller M, Rodriguez-Perales S, Bougeard G, Frebourg T, Urioste M, Blasco MA, Benitez J. A mutation in the pot1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in tp53-negative li-fraumeni-like families. Nat Commun. 2015;6:8383

Guzzo-Merello G, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Fernandez-Lozano I, Millan I, Segovia J, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2015;199:99-105

Dominguez F, Pieske B, Kelle S. Cardiac manifestations of Sneddon's syndrome. Int J Cardiol. 2015;190:275-276

Tschope C, Dominguez F, Canaan-Kuhl S, Blaschke D, Kuhl U, Pieske B, Haverkamp W. Endomyocardial biopsy in Anderson-Fabry disease: The key in uncertain cases. Int J Cardiol. 2015;190:284-286

Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, Millan I, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2015;3:78-86

Comunicaciones a congresos:

- **Endocarditis infecciosa en Miocardiopatía Hipertrófica.** Fernando Dominguez Rodriguez. Pablo García Pavía. Congreso SEICAV (Sociedad española de infecciones cardiovasculares). Málaga. 23-25 de octubre de 2014.

- **Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy.** Fernando Dominguez, Pablo Garcia-Pavia, Antonio Ramos, Patricia Muñoz, Maricela C. Valerio, Luis Alonso-Pulpón; registro GAMES. III Florence International Symposium on Advances in Cardiomyopathies - 12th Meeting of the European Myocardial and Pericardial Disease WG of the ESC. Florencia 22-24 octubre 2015
- **Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy Should antibiotic prophylaxis be reconsidered?** Fernando Dominguez, Pablo García-Pavía, Antonio Ramos, Patricia Muñoz, Maricela C. Valerio, Luis Alonso-Pulpón; registro GAMES. Congreso Europeo de Cardiología ESC Roma. 27-31 de agosto 2016.
- **Endocarditis infecciosa en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. ¿Se debería replantear la profilaxis antibiótica en estos pacientes?** Fernando Dominguez, Pablo García-Pavía, Antonio Ramos, Patricia Muñoz, Maricela C. Valerio, Luis Alonso-Pulpón; registro GAMES. Congreso Sociedad española de Cardiología. Zaragoza 27-29 de octubre de 2016.
- **Utilidad de los anticoagulantes orales directos en la miocardiopatía hipertrófica.** Fernando Dominguez, Vicente Climent, Esther Zorio, Tomás Ripoll, Joel Salazar-Mendiguchía, Roberto Barriales-Villa , Juan Ramón Gimeno, José Manuel García Pinilla, José Ángel Urbano-Moral, Luis Alonso-Pulpón, Pablo García-Pavía. Congreso Sociedad española de Cardiología. Zaragoza . 27- 29 de octubre de 2016.

Capítulos de libros:

Pablo García-Pavía, Fernando Domínguez. Left ventricular non-compaction (LVNC): Genetics and embryology. 2017. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine – 3rd Edition.

Becas y premios:

Beca de inscripción para personal en formación a los resúmenes mejor valorados para asistir a Congreso SEC 2016 por el trabajo "Utilidad de los anticoagulantes orales directos en la miocardiopatía hipertrófica"

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	21
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.....	28
1.2 DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	29
1.2.1 Exploración física:.....	31
1.2.2 Electrocardiograma (ECG).....	31
1.2.3 Ecocardiograma :.....	32
1.2.4 Resonancia magnética cardíaca (RMC)	35
1.2.5 Estudio genético.....	36
1.3 TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	39
1.3.1 Tratamiento médico.....	39
1.3.2 Procedimientos invasivos.....	41
1.3.3 Prevención de la muerte súbita cardíaca	45
1.4 ENDOCARDITIS INFECCIOSA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA .	48
1.5 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.....	50
1.5.1 Estudios en animales.....	51
1.5.2 Experiencia en humanos.	51
1.5.3 Indicaciones actuales de profilaxis antibiótica en EI.....	52
1.5.4 Tendencias en la incidencia de EI.....	55
1.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA	58
1.7 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.....	60
1.7.1 Tratamiento antibiótico:.....	62
1.7.2 Tratamiento quirúrgico:	63
1.8 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA. CAMBIOS HISTÓRICOS EN LA INDICACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	64

1.9 FIBRILACIÓN AURICULAR. ANTICOAGULACIÓN.....	67
1.9.1 Anticoagulación en fibrilación auricular:	69
1.9.2 Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular:	73
1.10 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	74
1.10.1 Control del ritmo versus control de la frecuencia cardiaca	75
1.10.2 Prevención de eventos embólicos.....	75
CAPÍTULO 2: ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	78
2.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	79
2.2 HIPÓTESIS.	79
2.3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
2.3.1 Diseño y población del estudio.....	79
2.3.2 Revisión de la literatura	82
2.3.3 Análisis estadístico.....	83
2.4 RESULTADOS:.....	83
2.4.1. Endocarditis infecciosa en pacientes con MCH.....	83
2.4.2 Revisión de la literatura	87
2.4.3 EI en pacientes con MCH en comparación con IE en pacientes con/sin indicación de profilaxis antibiótica.	93
2.5 DISCUSIÓN.....	98
2.5.1 Características clínicas de pacientes con MCH y EI.....	98
2.5.2 MCH e indicación de profilaxis antibiótica para prevenir EI.	101
2.6 LIMITACIONES.....	102

CAPÍTULO 3: UTILIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	103
3.1 OBJETIVOS:.....	104
3.2 HIPÓTESIS:	104
3.4 MATERIAL Y MÉTODOS:.....	104
3.4.1 <i>Diseño del estudio</i>	104
3.4.2 <i>Población de estudio y centros participantes</i>	105
3.4.3 <i>Definición de eventos clínicos</i>	106
3.4.5 <i>Calidad de vida y satisfacción con la terapia anticoagulante</i>	106
3.4.5 <i>Análisis estadístico</i>	107
3.5 RESULTADOS	107
3.5.1 <i>Eventos clínicos</i>	110
3.5.2 <i>Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento anticoagulante</i>	114
3.6 DISCUSIÓN	117
3.6.1 <i>NACO frente a AVK en la prevención de eventos clínicos en pacientes con MCH y FA</i>	118
3.6.2 <i>Calidad de vida y satisfacción en el tratamiento anticoagulante</i>	119
3.6.3 <i>Predictores clínicos de tromboembolismo en pacientes con MCH y FA en tratamiento con fármacos anticoagulantes</i>	121
3.7 LIMITACIONES	121
CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES.....	122
CAPÍTULO 5: ANEXOS	125
CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA	132

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Causas de miocardiopatía hipertrófica.....	30
Figura 2. ECG de paciente con miocardiopatía hipertrófica y mutación en gen LAMP2 (enfermedad de Danon)	32
Figura 3. Ecocardiograma de esfuerzo en miocardiopatía hipertrófica	34
Figura 4. Resonancia magnética cardíaca en miocardiopatía hipertrófica	35
Figura 5. Estructura del sarcómero y ubicación de genes causales de miocardiopatía hipertrófica	38
Figura 6. Evolución temporal de la insuficiencia cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica en las 3 formas de presentación.....	42
Figura 7. Cambios en ecocardiograma tras terapia de reducción septal.....	44
Figura 8. Aplicación web para el cálculo de riesgo de muerte súbita a 5 años mediante el modelo de predicción <i>HCM Risk-SCD</i>	46
Figura 9. Diagrama de flujo para implante de desfibrilador automático implantable en miocardiopatía hipertrófica	47
Figura 10. Incidencia de endocarditis infecciosa según edad, sexo y antecedentes cardíacos previos.....	50
Figura 11. Incidencia de endocarditis infecciosa y mortalidad relacionada.....	57
Figura 12. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa.....	61

Figura 13. Imágenes de ecocardiograma transtorácico en paciente con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa	66
Figura 14. Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con anticoagulantes orales directos en comparación con warfarina.....	72
Figura 15. Relación entre tamaño de aurícula izquierda y el riesgo de tromboembolismo.....	77
Figura 16. Proceso de selección de los pacientes participantes en el estudio “Endocarditis infecciosa en pacientes con miocardiopatía hipertrófica” a partir del registro GAMES.	81
Figura 17. Proceso de búsqueda bibliográfica sobre endocarditis infecciosa en miocardiopatía hipertrófica.	82
Figura 18. Imágenes ecocardiográficas de dos pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa.	85
Figura 19. Complicaciones en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa: miocardiopatía hipertrófica obstructiva frente a no obstructiva.	87
Figura 20. Diagrama de flujo con el proceso de selección de los pacientes en el estudio “Utilidad de los anticoagulantes orales directos en miocardiopatía hipertrófica”.	108

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas genéticas de miocardiopatía hipertrófica.....	36
Tabla 2. Indicaciones actuales de profilaxis antibiótica en endocarditis infecciosa.....	53
Tabla 3. Criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.....	58
Tabla 4. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados.	59
Tabla 5. Propuesta de regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa.	63
Tabla 6. Factores de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente. isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA2DS2-VASc.....	68
Tabla 7. Comparación de las características de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K aprobados.	71
Tabla 8. Características clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de 34 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa	86
Tabla 9. Características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de casos de miocardiopatía hipertrófica complicada con endocarditis infecciosa publicados en lengua inglesa y castellana entre 1961 y 2014.....	89
Tabla 10. Características basales de la cohorte completa de pacientes con endocarditis infecciosa incluidos en el estudio.....	93

Tabla 11: Características clínicas y eventos de pacientes con endocarditis infecciosa y miocardiopatía hipertrófica (Grupo 1) en comparación con pacientes con endocarditis infecciosa con indicación de profilaxis (Grupo 2).....	95
Tabla 12: Características clínicas y eventos de pacientes con endocarditis infecciosa y miocardiopatía hipertrófica (Grupo 1) en comparación con pacientes con endocarditis infecciosa sin indicación de profilaxis (Grupo 3).....	97
Tabla 13. Características clínicas y ecocardiográficas en 532 pacientes con miocardiopatía y fibrilación auricular según su terapia anticoagulante (anticoagulantes orales directos o antagonistas de la vitamina K).....	109
Tabla 14. Comparación de características clínicas basales de los pacientes con miocardiopatía y fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes en cuanto a aparición de eventos tromboembólicos durante el seguimiento.....	111
Tabla 15. Eventos clínicos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales directos y antagonistas de la vitamina K.	113
Tabla 16. Características clínicas y ecocardiográficas en 137 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y fibrilación auricular que respondieron a los cuestionarios SF-36 y SAFUCA clasificados de acuerdo a la terapia anticoagulante.....	115
Tabla 17. Puntuaciones de cuestionarios SF 36 y SAFUCA en 137 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y fibrilación auricular tratados con anticoagulantes directos o antagonistas de la vitamina K.	116

RESUMEN

RESUMEN

Introducción:

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente, afectando a 1 de cada 500 personas de la población general. Se define por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) \geq a 15 mm en uno o más segmentos que no se puede explicar por condiciones anómalas de carga (HTA, estenosis aortica, entrenamiento físico en atletas...). Las causa más frecuente de la MCH son las mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas, presentes en hasta un 60% de los casos.

Muchos pacientes con MCH permanecen asintomáticos toda su vida pero otros pueden presentar síntomas relacionados con la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI), arritmias, disfunción diastólica e incluso disfunción sistólica en la fase final de la enfermedad. Con el fin de mejorar la clase funcional de los pacientes, controlar las arritmias y reducir el riesgo de muerte súbita (MS), existen distintas estrategias que incluyen el tratamiento médico, procedimientos invasivos para tratar la OTSVI, implante de DAI o incluso trasplante cardíaco en estadios avanzados de la enfermedad. A día de hoy, todavía existen aspectos clínicos y terapéuticos de la MCH poco estudiados que afectan a la práctica clínica, como es la endocarditis infecciosa o el uso de nuevos anticoagulantes en pacientes con MCH y FA.

La endocarditis infecciosa (EI) es una complicación poco conocida en pacientes diagnosticados de MCH y sus características clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas han sido descritas sólo en casos clínicos aislados y series de casos con pocos pacientes (Serie más numerosa: 11 sujetos). La incidencia de EI entre los pacientes con MCH es de 18 a 28 veces mayor que en la población general, con la OTSVI y la dilatación de la AI como potenciales factores de riesgo para EI propuestos para esta población. Aunque la profilaxis antibiótica ha estado recomendada en el pasado en pacientes con MCH, desde 2007 se retiró dicha recomendación de las guías de la AHA y en 2009 de las de la ESC debido a una

morbilidad aparentemente significativa asociada con el tratamiento antibiótico y a la ausencia de evidencia que respaldara la eficacia de la profilaxis en la prevención de la EI. Esta decisión fue controvertida debido a la ausencia de un soporte científico en contra de la profilaxis y al hecho de que la EI suele ser una complicación grave en la MCH.

Por su parte, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en los pacientes con MCH, siendo de 4 a 6 veces más frecuente que en la población general. Los pacientes con MCH y FA tienen un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV) o embolismo sistémico (ES), con un riesgo embólico global a lo largo de la vida del 27%. Los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) tienen aproximadamente la mitad de eventos embólicos (18% vs 31%) que los pacientes con MCH no anticoagulados, por lo que las guías de práctica clínica sobre el manejo de la MCH recomiendan que todos los pacientes con MCH y FA deben estar anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) en ausencia de contraindicaciones, independientemente de la puntuación de riesgo de las escalas CHADS2 y CHA2DS2VASc.

Actualmente sólo se recomiendan anticoagulantes orales directos (NACO) en pacientes con MCH y FA en aquellos casos con mal control de INR, imposibilidad de acceder a controles de INR o efectos adversos con AVK. Los pacientes con MCH son generalmente jóvenes y sin muchas comorbilidades, por lo que no están adecuadamente representados en los ensayos clínicos de NACO frente a AVK en FA (edad media ≥ 70 años, y media de la puntuación CHADS2 > 2). Sin embargo, los pacientes con MCH por lo general tienen más dificultades para conseguir controles de INR en rango debido a la actividad laboral y por tanto podrían beneficiarse de uso de estos nuevos fármacos.

Objetivos:

Definir las características de la EI en la MCH y comparar las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes con MCH y EI sobre válvula nativa con respecto a pacientes con endocarditis infecciosa que presentan

indicación para profilaxis antibiótica y pacientes con endocarditis infecciosa que no presentan indicación para profilaxis antibiótica.

Describir el patrón de uso, eventos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con MCH en tratamiento con NACOs (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban), frente a una serie histórica de pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK). Por otro lado, evaluar la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en una serie contemporánea de pacientes en tratamiento con NACOS y AVK.

Métodos:

Se analizaron 2000 pacientes con EI incluidos de forma prospectiva en el registro del Grupo Español de Endocarditis Infecciosa (GAMES) entre enero de 2008 y diciembre de 2013. También se añadieron a la cohorte 11 casos adicionales de EI en MCH previos a 2008. Analizamos las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de 34 pacientes MCH con EI y de los 84 casos de MCH y EI reportados en la literatura en lengua inglesa y castellana en el periodo 1961-2014. Para el estudio comparativo se excluyeron pacientes con EI sobre dispositivo y se clasificó a los pacientes en tres grupos: grupo 1: MCH y EI sobre válvula nativa (n=24); grupo 2: EI en pacientes con indicación de profilaxis antibiótica (n=696); grupo 3: EI en pacientes sin indicación de profilaxis antibiótica (n=1085). Se recogieron los datos del episodio de EI y al año.

Para el estudio del tratamiento anticoagulante en pacientes con MCH y FA, se recogieron de forma retrospectiva los datos de todos los pacientes adultos con MCH y FA en tratamiento con NACOs (n=99) en 9 Unidades de Cardiopatías Familiares españolas. Las tasas anuales de eventos embólicos, hemorragia grave y muerte se compararon con las encontradas en una serie de 433 pacientes adultos con MCH y FA tratados con AVK. Por otro lado, se analizó la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento mediante dos encuestas: SF36 (Cuestionario sobre la salud y el bienestar) y SAFUCA (cuestionario de satisfacción con la atención médica en pacientes con FA) en 80 pacientes tratados con NACO y 57 con AVK.

Resultados:

La mortalidad intrahospitalaria de la EI en pacientes con MCH fue del 32% y al año del 41%. La EI fue más frecuente en la MCH obstructiva tanto en nuestro estudio como en la literatura (56% y 74% de los casos, respectivamente). Los pacientes con MCH y EI mostraron más factores predisponentes para EI que los pacientes con y sin indicación de profilaxis antibiótica (62% vs 40% vs 50%; $p<0,01$), y más específicamente, mayor número de procedimientos dentales previos a la EI (23% vs 6% vs 8%; $p<0,01$). Asimismo, los pacientes MCH presentaron una mayor incidencia de EI por *Streptococcus* que los pacientes con indicación de profilaxis (39% vs 22%; $p<0,01$) y similar a la del grupo de pacientes sin indicación de profilaxis (39% vs 30%; $p=0,34$). Las diferencias se mantuvieron con respecto al grupo con indicación de profilaxis al evaluar específicamente los estreptococos de grupo Viridans (26,9% vs 11,7%; $p<0,01$). La mortalidad global fue similar entre los grupos (42% vs 36% vs 35%; $p=0,64$, MCH, Grupo con profilaxis y grupo sin profilaxis, respectivamente).

En cuanto a los pacientes con MCH y FA tratados con anticoagulantes orales, tras un seguimiento medio de 63 meses (RIQ: 26-109), se produjeron eventos tromboembólicos (AIT/ACV y embolia periférica) en el 10% de los pacientes anticoagulados. El sangrado mayor o clínicamente relevante ocurrió en el 3,8% y la mortalidad global fue 23,3%. La tasa de eventos tromboembólicos fue de 0,62 por 100 pacientes año en el grupo NACO frente a 1,59 en AVK (SHR 0,32; IC 95%: 0,04-2,45; $p = 0,27$). El sangrado mayor o clínicamente relevante ocurrió en 0,62/100 personas año en el grupo NACO frente a 0,60/100 personas año en el grupo AVK (SHR 1,28; IC del 95%: 0,18-9,30; $p = 0,85$). Las puntuaciones del cuestionario SF-36 fueron similares en ambos grupos de pacientes, pero los pacientes MCH tratados con NACO alcanzaron puntuaciones significativamente más altas en el cuestionario SAFUCA.

Conclusiones:

La EI afecta a la MCH con y sin obstrucción. La mortalidad de la EI en la MCH es alta, pero similar a la de la EI en pacientes con y sin indicación de profilaxis antibiótica. Los pacientes con MCH y EI muestran en un mayor porcentaje factores predisponentes y procedimientos dentales previos al desarrollo de EI. Asimismo, los pacientes con MCH y EI presentan mas infecciones por estreptococos de la cavidad oral que el grupo de pacientes con EI y con indicación de profilaxis. Todos estos hallazgos sugieren que los pacientes con MCH podrían beneficiarse de la profilaxis antibiótica para prevenir la EI.

Los NACO parecen igual de seguros y eficaces que los AVK en relación a la prevención de eventos tromboembólicos y la hemorragia mayor en pacientes con MCH y FA. Sin embargo, los pacientes con MCH y FA tratados con NACO presentan una mayor satisfacción con el tratamiento que aquellos tratados con AVK.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) \geq a 15 mm en uno o más segmentos que no se puede explicar por condiciones anómalas de carga (ej: hipertensión arterial (HTA), estenosis aortica, entrenamiento físico en atletas...). Esta definición, recogida en las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹ es esencialmente morfológica y no hace referencia a la etiología o afectación miocárdica. La localización y extensión de la hipertrofia puede provocar distintas anomalías incluyendo obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo (OTSVI), insuficiencia mitral, disfunción diastólica o isquemia miocárdica. Consecuentemente, los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con insuficiencia cardiaca, angina o arritmias, así como complicaciones graves como son la muerte súbita, el desarrollo de fenómenos embólicos o la endocarditis infecciosa²⁻⁴. Sin embargo, en términos generales la mayoría de los paciente presenta un curso clínico benigno y algunos incluso permanecen asintomáticos toda su vida, llegando al diagnóstico de forma casual o en el contexto de estudios familiares⁵.

La prevalencia de la MCH en la población es del 0.2 % (1 de cada 500 personas), siendo la miocardiopatía hereditaria más frecuente. Este dato se basa en estudios ecocardiográficos realizados en la población general y en diferentes grupos étnicos^{6,7}. Se ha observado en diversos estudios que la prevalencia aumenta con la edad⁸, ya que el desarrollo de la hipertrofia suele coincidir con la etapa de mayor crecimiento corporal en la adolescencia y la juventud. Teniendo en cuenta la herencia autosómica dominante en la mayor parte de los casos y el aumento de los estudios familiares, recientemente se ha estimado que la prevalencia real de la MCH podría ser superior y estar mas cercana al 0.5%⁹. Por otro lado, existe una ligera predilección por el sexo masculino que no se explica por la herencia autosómica dominante, por lo que factores hormonales, ambientales o

moduladores genéticos podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Existen múltiples trastornos genéticos y no genéticos que pueden causar MCH, siendo la etiología más frecuente las mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas cardíacas, presentes en hasta un 60% de los casos^{10,11}. Cerca de un 10% de los casos se deben a otras alteraciones genéticas responsables de enfermedades neuromusculares, errores innatos del metabolismo o enfermedades mitocondriales, así como trastornos no genéticos como la amiloidosis senil por transtiretina (TTR) (Figura 1). En el 20-30% de los casos restantes la causa no se conoce.

1.2 DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

El aumento de grosor del VI sin condiciones de carga que lo justifiquen es la base para el diagnóstico de la MCH. Se puede emplear cualquier técnica de imagen, aunque la más utilizada es el ecocardiograma transtorácico.

Existen diferentes umbrales de grosor de VI para establecer el diagnóstico de MCH. En el caso de adultos sin historia familiar de MCH, se cumplen criterios cuando el grosor de VI es ≥ 15 mm en uno o más segmentos miocárdicos. Con respecto a los familiares de primer grado adultos, el diagnóstico de MCH requiere un grosor ≥ 13 mm, y para los niños se debe emplear el z-score o número de desviaciones estándar a partir de la media poblacional, siendo un valor >2 diagnóstico de MCH ¹.

El criterio diagnóstico basado en el grosor de VI establece el diagnóstico morfológico, pero existen distintas herramientas que orientan o confirman la etiología de la MCH ¹.

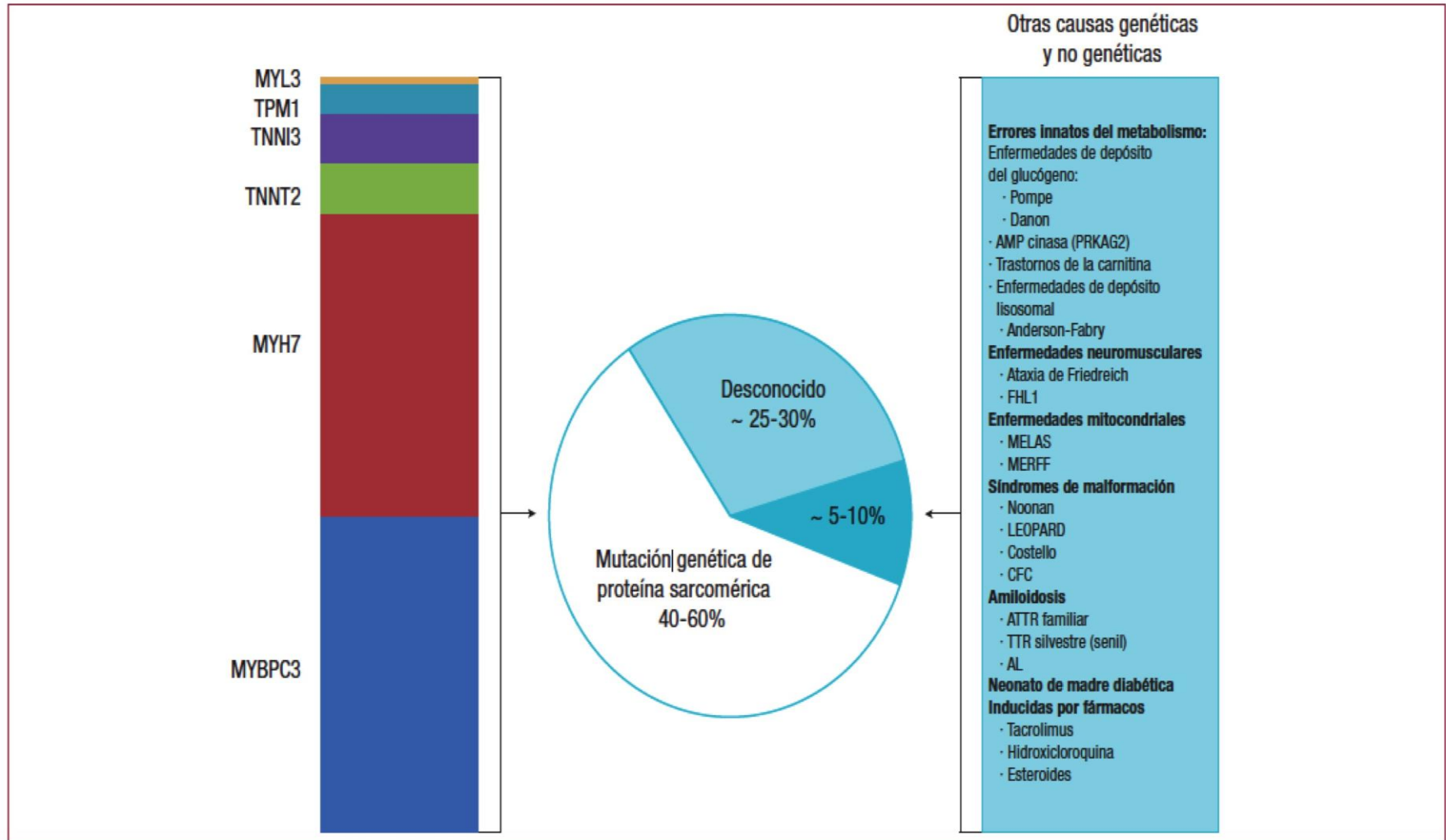


Figura 1: Causas de miocardiopatía hipertrófica. Reproducido de Elliott et al¹

1.2.1 Exploración física:

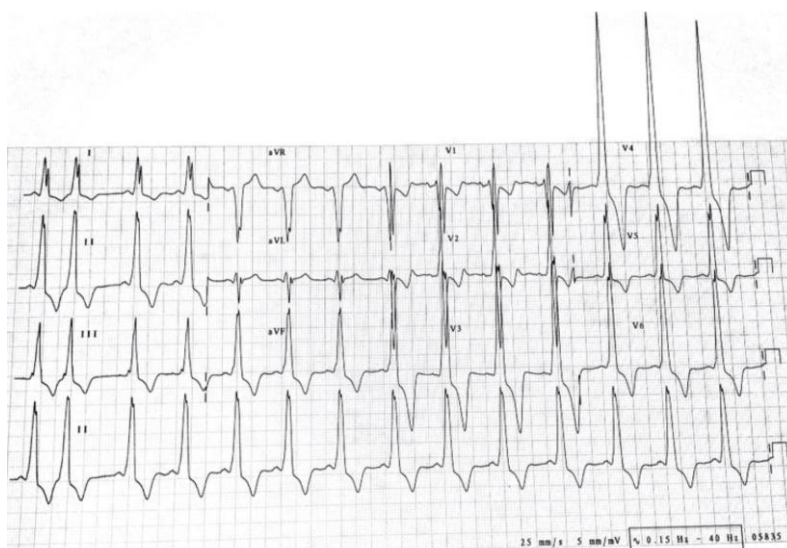
El hallazgo más característico de la MCH a la exploración física es el soplo meso sistólico en el área esternal izquierda se irradia hacia el ápex que aumenta con la maniobra de Valsalva. Este soplo traduce la obstrucción dinámica en el tracto de salida del VI, que se encuentra en un tercio de los pacientes en condiciones basales¹. En la mayoría de los pacientes con OTSVI también se puede escuchar un soplo correspondiente a la insuficiencia mitral por mecanismo de movimiento sistólico anterior (SAM). Otros hallazgos a la exploración física son el aumento de latido en el ápex o en el pulso arterial *bisferiens* por el cierre meso-telediastólico de la válvula aortica en pacientes con MCH obstructiva. Por otro lado, en pacientes sin OTSVI la auscultación cardiaca puede ser normal.

1.2.2 Electrocardiograma (ECG)

El ECG es una herramienta diagnostica sencilla y accesible que se recomienda en la primera visita de todos los individuos con sospecha de MCH y en los controles subsiguientes, especialmente ante un cambio en los síntomas ¹. Es una prueba muy sensible, ya que la gran mayoría de pacientes presenta alguna anomalía en el ECG y este es normal en menos de un 10% de los casos. En un trabajo de McLeod *et al* en el que se incluyeron 2485 pacientes sólo 135 presentaron un ECG normal ¹². Generalmente se observan alteraciones focales o difusas de la repolarización y ondas Q patológicas. Los signos de hipertrofia ventricular izquierda pueden encontrarse también en sujetos jóvenes, deportistas o hipertensos, por lo que es importante diferenciar si aparecen de forma aislada o acompañados de alteraciones de la repolarización u otros hallazgos patológicos que sugieran la presencia de miocardiopatía. En casos con voltajes extremos y alteraciones de la repolarización, una posibilidad diagnostica son enfermedades deposito como la enfermedad de Danon (Figura 2). Si las alteraciones de la repolarización aparecen en forma de ondas T negativas muy profundas en derivaciones precordiales medias (V2-V4), podríamos estar ante una MCH de distribución apical. Por otro lado, el aumento de duración de la onda P sugiere dilatación auricular izquierda o biauricular y un intervalo PR corto es también característico de enfermedades de

deposito (Pompe, mutaciones en el gen PRKG2, Danon, Anderson Fabry en etapas precoces)¹³. Asimismo, si encontramos voltajes bajos del complejo QRS con hipertrofia en las pruebas de imagen es un hallazgo típico de amiloidosis cardiaca, que también puede ir acompañada de bloqueos aurículo ventriculares en el ECG ¹⁴. La monitorización con ECG de forma ambulatoria mediante Holter permite detectar episodios de taquicardia ventricular no sostenidas en hasta un 31% de los pacientes según ciertos estudios ¹⁵, lo que permite estratificar el riesgo de muerte súbita. Por otro lado, se detectan arritmias supraventriculares en casi un 40% de los pacientes mediante monitorización con Holter ¹⁵.

Figura 2. ECG de paciente con MCH debida a mutación en gen LAMP2 (Enfermedad de Danon). Se aprecian voltajes extremos y alteraciones generalizadas de la repolarización.



1.2.3 Ecocardiograma :

La ecocardiografía es básica en la evaluación de la MCH, ya que permite confirmar el diagnóstico definiendo el grado y localización de la hipertrofia ventricular y es capaz de detectar otras anomalías asociadas que afectan a la válvula mitral, el tracto de salida de VI o las aurículas. Para la evaluación de la hipertrofia de VI (HVI) en individuos con sospecha de MCH y familiares se deben tener en cuenta todos los segmentos, desde la base hasta el ápex. El patrón más frecuente en pacientes con MCH es la hipertrofia asimétrica del septo interventricular, y esta

distribución asimétrica de la hipertrofia se considera una característica diagnóstica importante de MCH, ya que otras causas de hipertrofia debido al aumento en las condiciones de carga como la hipertensión arterial, tienden a mostrar un patrón más simétrico. Sin embargo, algunos pacientes ancianos con hipertensión y sin historia de MCH también pueden presentar una distribución asimétrica de HVI debido a un engrosamiento septal a nivel basal¹⁶. Así, el diagnóstico diferencial puede ser difícil y se deben tener en cuenta otras características para llegar al diagnóstico de MCH, como una pared posterior > 11 mm, presencia de anomalías en los músculos papilares anormales, SAM y OTSVI.

Otros patrones de HVI en MCH incluyen la hipertrofia asimétrica no septal, la forma apical y el patrón concéntrico, el menos frecuente¹⁷. El ecocardiograma también puede valorar la contractilidad de los pacientes con MCH, y si bien la función sistólica suele estar preservada, la disfunción diastólica es frecuente y es una de las principales causas de disnea de pacientes con MCH.

Teniendo en cuenta la variabilidad entre los distintos fenotipos de MCH, la influencia de las condiciones de carga, la frecuencia cardíaca y la edad, la evaluación de la función diastólica no debe incluir un solo parámetro y precisa una evaluación completa. Tras la última revisión de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) deben incluirse cuatro criterios¹⁸:

- $E / e' > 14$.
- Volumen indexado de la aurícula izquierda (LA) > 34 mL / m².
- Velocidad de onda sistólica reversa de la vena pulmonar ≥ 30 ms.
- Velocidad máxima del chorro de regurgitación tricúspide por Doppler continuo > 2,8 m/s.

Si se cumplen dos o más de estos criterios, el paciente presenta al menos un patrón de disfunción diastólica de grado II.

Otros parámetros tales como una relación $E / a > 2$, una velocidad anular mitral severamente deprimida (septal < 7 cm / s, lateral < 10 cm / seg) o un tiempo de deceleración de la onda E < 150 ms implican un llenado restrictivo del VI

(Disfunción diastólica de grado III), y algunos estudios han mostrado un peor curso clínico en estos individuos incluso cuando la FE se encuentra preservada ¹⁹.

La aurícula izquierda (AI) suele estar dilatada en los pacientes con MCH debido a la insuficiencia mitral (IM) y a las elevadas presiones de llenado del VI. El diámetro anteroposterior ha sido ampliamente utilizado en la valoración de los pacientes con MCH y ha demostrado ser útil para predecir eventos embólicos y muerte súbita ^{20,21}. Sin embargo, el volumen de AI indexado a la superficie corporal refleja con mayor precisión la dimensión de la AI y es el parámetro recomendado para evaluar el tamaño de LA por la ASE / EACVI ¹⁸.

La OTSVI, definida como un gradiente pico superior a 30 mmHg, está presente en reposo en un tercio de los pacientes con MCH. Se produce debido a la hipertrofia del septo interventricular y al estrechamiento del tracto de salida de VI, así como por el SAM de la válvula mitral. Aunque el umbral de 30 mmHg define MCH obstructiva, generalmente se acepta que la obstrucción es hemodinámicamente relevante cuando es ≥ 50 mmHg ¹. La OTSVI puede estar presente en reposo o tras maniobras de provocación como la bipedestación, la maniobra de Valsalva o el ejercicio, que consigue desenmascarar hasta a un tercio de los pacientes que no presentan obstrucción en reposo ²² (Figura 3). La OTSVI se acompaña de IM por SAM en la mayor parte de los casos, mecanismo al que contribuyen las valvas mitrales elongadas presentes en estos pacientes ²³.

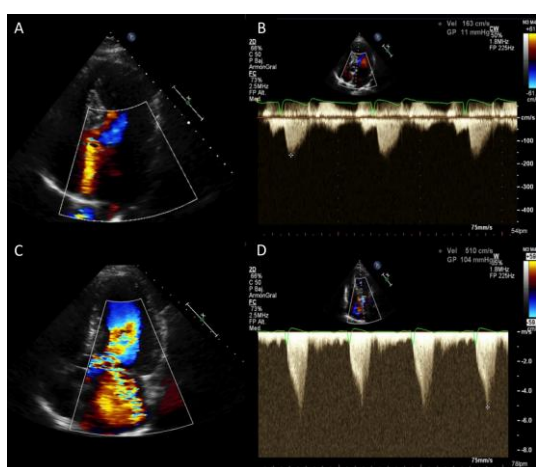


Figura 3. Ecocardiograma de esfuerzo en MCH. Vista apical de 5 cámaras en reposo (A) y durante el ejercicio (C). Doppler Continuo en el tracto de salida de VI con un gradiente de presión máximo de 11 mmHg en reposo (B), aumentando a 104 mmHg con ejercicio (D).

1.2.4 Resonancia magnética cardíaca (RMC)

La RMC puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico en pacientes con ventanas acústicas subóptimas por ecocardiografía, y es más sensible para la detección de MCH apical y antero lateral, trombos y aneurismas ^{24,25}. La RMC también es de utilidad para valorar la presencia de obstrucción e insuficiencia mitral, pero sobre todo para la caracterización tisular. Mediante el realce tardío de gadolinio se pueden observar zonas de fibrosis miocárdica, sustrato para taquiarritmias ventriculares. Las zonas de realce tardío no siguen un territorio coronario determinado y aparecen más frecuentemente en las regiones más hipertrofiadas o en la zona de unión entre el septo y la pared libre del ventrículo derecho (VD)²⁶ (Figura 4). La amiloidosis suele presentar un patrón subendocárdico difuso y una cinética característica en la distribución del mismo ²⁷. Por su parte, la enfermedad de Anderson Fabry (AF) suele presentar un realce restringido a la región inferolateral.²⁸ En otras causas de hipertrofia como el corazón de atleta el realce tardío de gadolinio no debería estar presente, por lo es también de utilidad en el diagnóstico diferencial de la hipertrofia ventricular. La RMC también es de utilidad en la evaluación de portadores de mutaciones causales descritas en la familia con fenotipo normal por ecocardiograma, ya que permite la detección precoz de anomalías en músculos papilares o criptas que pueden preceder el desarrollo de la hipertrofia ²⁹.

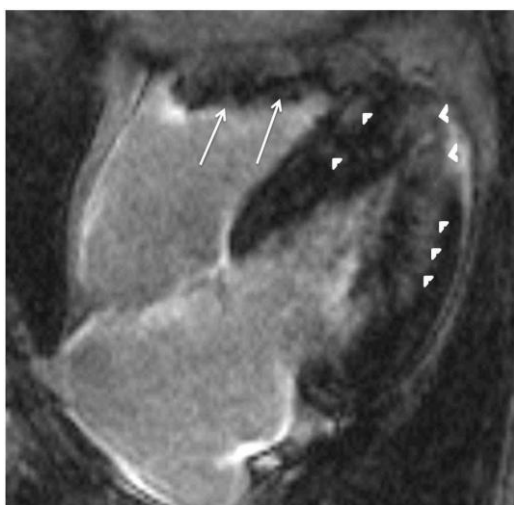


Figura 4. Resonancia magnética cardíaca en MCH. Localización de realce tardío de gadolinio. Se evidencia distribución medio ventricular y parcheada de la fibrosis afectando a las regiones más hipertrofiadas (puntas de flecha). Por otro lado, se observa hipertrofia también en el ventrículo derecho (fechas).

Reproducido de Noureldine et al ³⁰

1.2.5 Estudio genético

En los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de miocardiopatía hipertrófica, la secuenciación de genes sarcoméricos encuentra la mutación causal en el 60% de los casos, tanto en niños como adultos ³¹⁻³³. El sarcómero es la unidad contráctil de los cardiomiocitos y las mutaciones en alguno de sus componentes puede alterar su estructura y función (Figura 5). Mutaciones en dos genes sarcoméricos, MYH7 y MYBPC3 son responsables del 80% de las mutaciones descritas en MCH, aunque la mayoría de las mutaciones descritas afectan a muy pocos pacientes o son privativas de determinadas familias. En la tabla 1 se muestran los principales genes implicados en MCH. Por otro lado, el genotipo no ayuda a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes y decisiones como el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) no se basan en los resultados del estudio genético en los pacientes con MCH ³⁴. Por tanto, si bien las guías de práctica clínica¹ recomiendan la realización del estudio genético si ello va a permitir el cribado en cascada de familiares, no especifican entre las recomendaciones que se deba realizar con fines diagnósticos. En cualquier caso, sí existen entidades concretas como la enfermedad de AF o la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) en las que el diagnóstico genético sí tiene implicaciones terapéuticas concretas y por tanto es fundamental su realización con fines diagnósticos.

Tabla 1. Causas genéticas de Miocardiopatía Hipertrófica.

1.1 MCH autosómica dominante:

Gen	Proteína	OMIM	Frecuencia	Otros fenotipos
<i>MYH7</i>	Cadena pesada β -miosina	160760	30-40%	MCD, Miopatía de Laing
<i>MYBPC3</i>	Proteína C fijadora de miosina	600958	30-40%	MCD
<i>TNNT2</i>	Troponina T cardiaca	191045	5%	MCD
<i>TNNI3</i>	Troponina I cardiaca	191044	5%	MCD, MCR
<i>TPM1</i>	Tropomiosina	191010	1-2%	MCD
<i>MYL2</i>	Cadena reguladora de miosina	160781	?	

<i>MYL3</i>	Cadena ligera de miosina	160790	1%	
<i>ACTC</i>	Actina	102540	1-5%	MCD
<i>TTN</i>	Titina	188840	Raro	MCD, miopatías
<i>MYH6</i>	Cadena pesada α -miosina	160710	<1%	MCD, CIA
<i>TCAP</i>	Teletonina	604488	<1%	MCD, Distrofia muscul. de caderas
<i>MYOZ2</i>	Miozenina 2	605602	<1%	
<i>CSRP3</i>	Proteína LIM muscular	600824	Raro	MCD
<i>MYLK2</i>	Kinasa 2 de la cadena ligera de la miosina.	606566	Raro	
<i>LDB3</i>	Cypher/Zasp	605906	Raro	MCD, miopatía miofibrilar
<i>VCL</i>	Metavinculina	193065	Raro	MCD
<i>ACTN2</i>	α -Actina 2	102573	Raro	MCD
<i>PLN</i>	Fosfolaban	172405	Raro	MCD
<i>JPH2</i>	Junctofilina 2	605267	Raro	
<i>CAV3</i>	Caveolina 3	601253	Raro	QT largo, miopatía
<i>CALR3</i>	Calreticulina 3	611414	Raro	

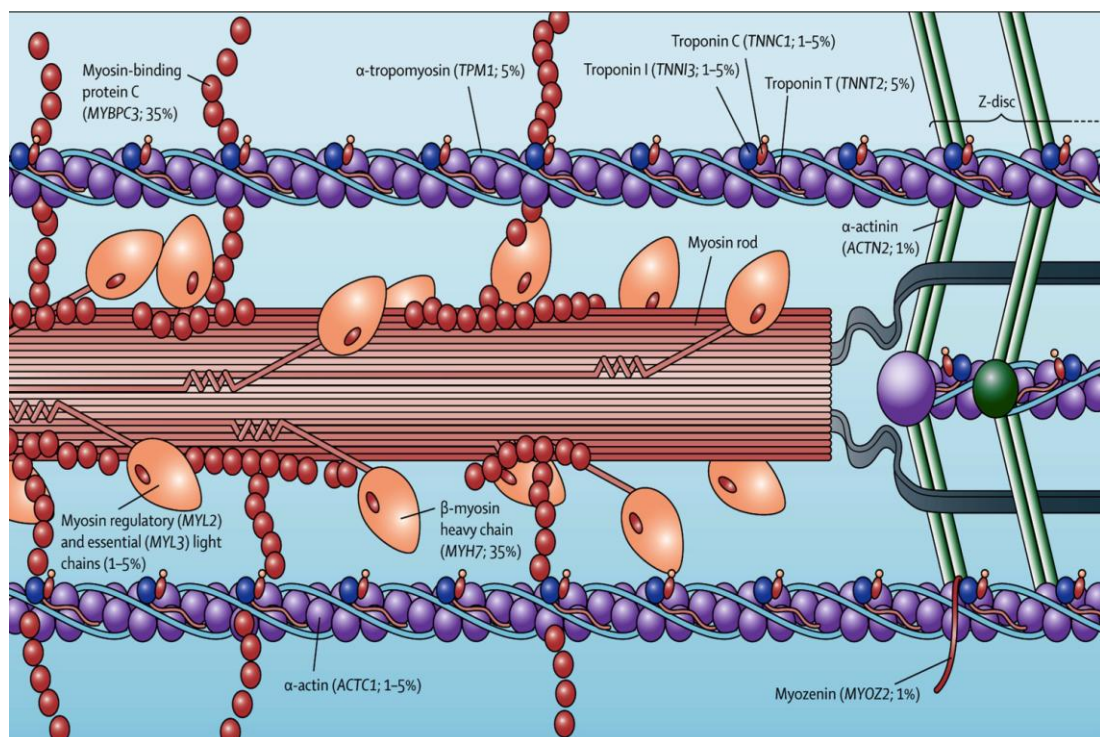
1.2 MCH por causa metabólica o multisistémica:

Gen	Proteína	OMIM	Enfermedad asociada	Patrón herencia	Características adicionales
<i>GLA</i>	α -Galaactosidasa A	300644	Fabry	Lig-X	Acroparestesias, angioqueratomas, sordera/tinnitus, IR, hipo/anhidrosis, opacidades corneales, ACV.
<i>LAMP2</i>	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2	309060	Danon	Lig-X	Retraso mental y en el desarrollo, debilidad muscular, preexcitación.
<i>PRKAG2</i>	Subunidad γ de la proteína activadora de AMP	602743	Wolf-Parkinson-White; FA	AD	Preexcitación.
<i>PTPN11/RAF1</i>	Receptor Tirosin fosfatasa 11/ protoncogen RAF	176876/ 164760	Sd Noonan / Sd Leopard	AD	Sd Noonan: talla baja, retraso mental y en el desarrollo, facies característica, cuello corto, criptorquidea, pectus carinatum/excavatum. Sd Leopard: lentiginosis, ECG con alteraciones conducción, hipoteloirismo, estenosis

					pulmonar, genitales anormales, retraso crecimiento, sordera.
<i>FRDA</i>	Frataxina	606829	Ataxia de Friedreich.	AR	Ataxia progresiva, debilidad muscular progresiva, fatiga, neuropatía sensitiva, disfunción cognitiva, labilidad emocional, sordera, disminución en la agudeza visual, DM, escoliosis.
<i>ANT1</i>	Traslocador de nucleótidos de Adenina	103220	Oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojo rasgadas	AD	Acidosis láctica, miopatía leve.
<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	590060	MERRF	Materna	Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF), déficit audición.
<i>MTATP6</i>	ATP sintetasa 6	516060	Sd Leigh	Materna	Neurodegeneración progresiva.
<i>MTTL1</i>	tRNA ^{Leu-UUR}	590050	MELAS	Materna	Encefalopatía, acidosis láctica, ACV (MELAS).
<i>MTTG</i>	tRNA ^{Gly}	590035		Materna	Alteración del ritmo intestinal.
<i>MTND1</i>	Subunidad 1 de la NADH deshidrogenasa	516000	Enf mitocondrial multisistémica	Materna	DM, retraso mental.

Figura 5. Estructura del sarcómero y ubicación de genes causales de MCH.

Se muestra entre paréntesis la prevalencia de cada gen



Reproducido de Maron et al³⁵

1.3 TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

De forma general, los objetivos del tratamiento en la MCH son mejorar la clase funcional de los pacientes, controlar las arritmias y reducir el riesgo de muerte súbita (MS). Para ello existen distintas estrategias: tratamiento médico, procedimientos invasivos, incluyendo el tratamiento de la obstrucción y prevención de la muerte súbita cardiaca.

1.3.1 Tratamiento médico

1.3.1.1 Obstrucción del tracto de salida de VI

Los fármacos empleados son los beta bloqueantes, calcio antagonistas y disopiramida, pero al no contar con ensayos clínicos que hayan evaluado las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento de la obstrucción, el inicio de un fármaco u otro se basa en estudios observacionales y la propia experiencia del médico. Las guías de práctica clínica recomiendan comenzar por beta bloqueantes no vasodilatadores escalando la dosis hasta la máxima tolerada¹. Si los síntomas persisten se recomienda añadir disopiramida, un fármaco antiarrítmico de clase IA con efecto inotrópico negativo. Se inicia dosis de 200 mg diarios y se puede titular hasta 600 mg, siempre atentos a los posibles efectos anticolinérgicos y a la prolongación del intervalo QTc. En el caso de que los beta bloqueantes estén contraindicados de inicio, se puede optar por calcio antagonistas no dihidropiridínicos como verapamilo titulando la dosis hasta la máxima tolerada y añadiendo igualmente disopiramida en caso de persistencia de síntomas.

Tanto los beta bloqueantes como los calcio antagonistas han demostrado aumentar la tolerancia al ejercicio y mejorar por tanto la clase funcional ^{36,37}. Sin embargo, algunos autores recomiendan los beta bloqueantes sobre los antagonistas del calcio debido al potencial efecto vasodilatador de los calcio antagonistas no dihidropiridínicos ¹⁷

A menos que los pacientes se encuentren en la fase dilatada de la enfermedad, en la que es poco frecuente encontrar gradiente obstructivo en el tracto de salida de VI,

la digoxina debe evitarse por su efecto inotrópico positivo. Asimismo, los diuréticos, nitratos y algunos anti hipertensivos vasodilatadores deben ser empleados con precaución ya que pueden agravar la obstrucción .

1.3.1.2 Insuficiencia cardiaca

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que pueden dar lugar a insuficiencia cardiaca en la MCH, que se traducen en tres escenarios clínicos bien diferenciados cuya evolución clínica se resume en la Figura 6 ³⁸:

1. OTSVI
2. Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (generalmente disfunción diastólica significativa con fisiología restrictiva).
3. Disfunción sistólica o fase de “burnt-out”.

Las opciones de tratamiento médico en la OTSVI ya han sido discutidas, por lo que seguiremos con los otras situaciones clínicas. En los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca a pesar de no presentar OTSVI ni disfunción sistólica de VI, el objetivo del tratamiento farmacológico es reducir las presiones diastólicas del VI y mejorar el llenado disminuyendo la frecuencia cardiaca ¹. Para ello se pueden utilizar fármacos diuréticos y beta bloqueantes o calcio antagonistas, respectivamente. En el caso de pacientes con fibrilación auricular (FA), la ausencia de contribución auricular al llenado de VI suele ser mal tolerada por los pacientes y se requiere restauración del ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, o al menos control estricto de la frecuencia ventricular.

En cuanto a los pacientes con disfunción sistólica en la fase “burnt out” de la enfermedad, el tratamiento se basa en las guías de practica clínica sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica ³⁹. Por tanto, se recomienda tratar a los pacientes con diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). Sin embargo, el umbral de fracción de eyección de VI (FEVI) que se recomienda utilizar para iniciar estos

fármacos es del 50%¹ a diferencia de los pacientes sin MCH en los que se inician por debajo del 40%. Por otro lado, en pacientes con disfunción con MCH y disfunción sistólica se permite el uso de digoxina para control de frecuencia en pacientes con FA¹. En caso de síntomas refractarios a pesar del tratamiento farmacológico los pasos siguientes incluirían la terapia de resincronización cardiaca y el trasplante cardiaco, que serán discutidos en la sección correspondiente al tratamiento invasivo de MCH.

1.3.1.3 Angina

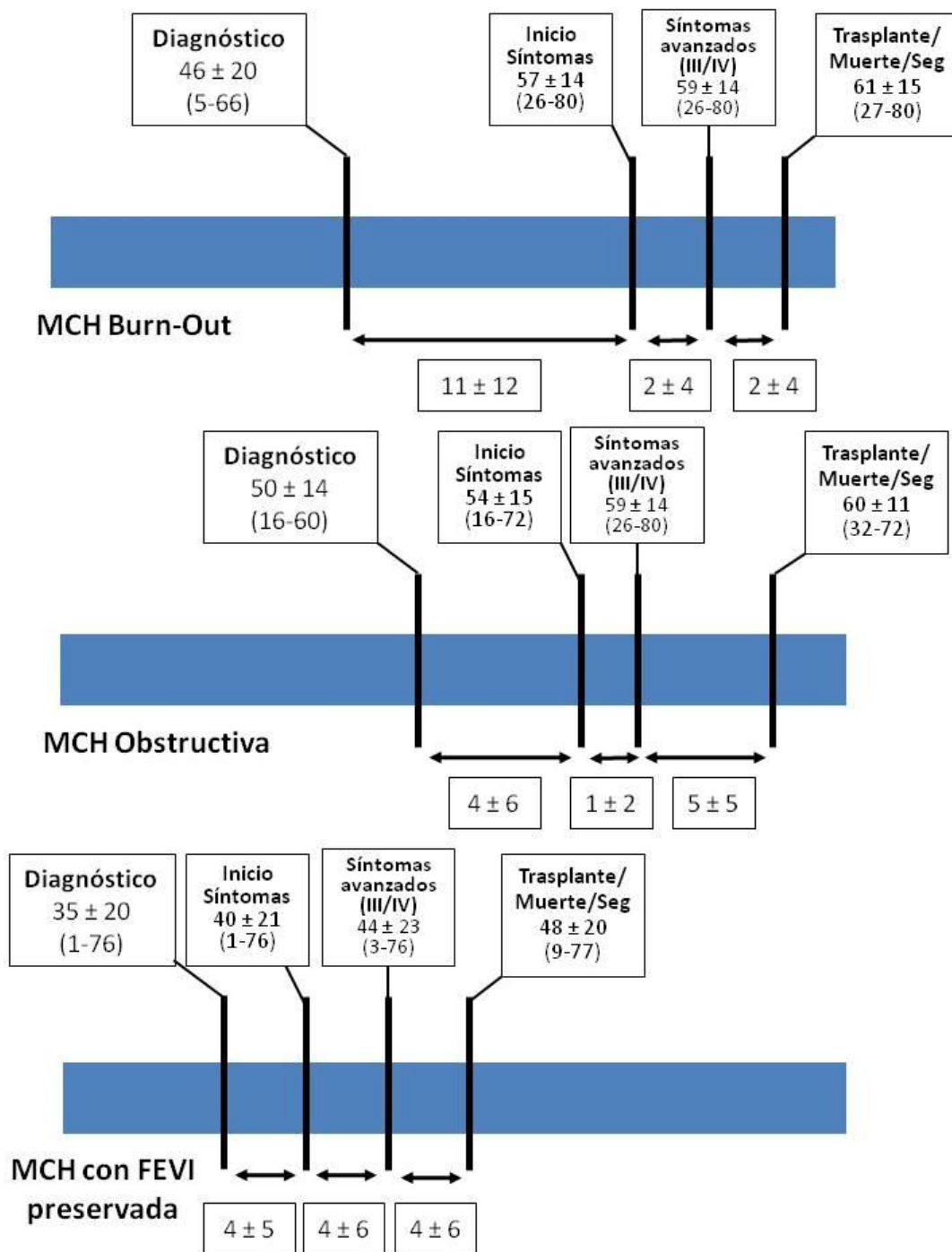
Se recomiendan los beta bloqueantes y antagonistas del calcio para pacientes con angina provocada por OTSVI o cardiopatía isquémica¹. Los pacientes con MCH también pueden presentar angina microvascular, y se han empleado otros fármacos anti anginosos como la ranolazina observándose mejoría de síntomas y calidad de vida en un número reducido de pacientes ⁴⁰. Un ensayo clínico con otro inhibidor de los canales de sodio llamado eleclazina que pretende evaluar los cambios en la capacidad de ejercicio de los pacientes con MCH está actualmente en marcha ⁴¹.

1.3.2 Procedimientos invasivos

1.3.2.1 Obstrucción del tracto de salida de VI

Se recomienda el tratamiento invasivo para reducir la OTSVI en pacientes que persisten sintomáticos (clase funcional NYHA >II o síncope recurrente) a pesar del empleo de dosis máximas toleradas de fármacos y que presentan un gradiente en reposo o provocado ≥ 50 mmHg . Existen tres procedimientos disponibles para este fin: miectomía septal ventricular, ablación septal con alcohol y estimulación bicameral con marcapasos. La mejor opción en cada caso dependerá de las características clínicas, ecocardiográficas y edad del paciente, así como de la disponibilidad y experiencia en el centro tratante.

Figura 6 . Evolución temporal de la insuficiencia cardiaca en pacientes con MCH en las 3 formas de presentación. Se muestran edades de los pacientes e intervalos.



Modificado de Melacini P et al.³⁸

Miectomia septal:

Mediante un abordaje subaórtico se reseca parte del septo basal, reduciendo el gradiente en el tracto de salida de VI en más del 90% de los casos y la IM por SAM asociada ¹(Figura 7). En casos de obstrucción medio ventricular se puede extender hasta la porción media del VI o acceder mediante una incisión transapical, aunque la experiencia con esta técnica se limita a centros aislados. ⁴² Se considera la mejor opción en pacientes jóvenes con hipertrofia severa (>25 mm), necesidad de una cirugía mitral concomitante y sin contraindicaciones para la cirugía. Las principales complicaciones son el bloqueo AV, la comunicación interventricular o la insuficiencia aortica, y la mortalidad quirúrgica se encuentra en torno al 3% ⁴³, siendo la mortalidad <1% en centros con experiencia que realizan >50-100 procedimientos anuales ^{41,42}.

Ablación septal con alcohol (ASA):

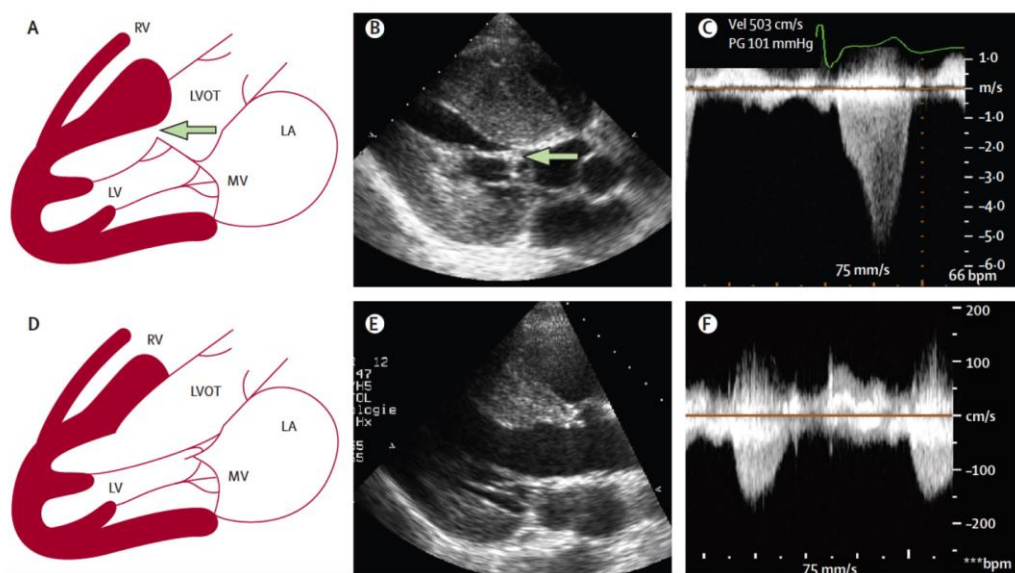
Esta técnica consiste en la inyección de alcohol en una rama perforante septal creando una zona de necrosis para reducir la hipertrofia. En centros experimentados, se han documentado resultados similares a la miectomía en cuanto a reducción de gradiente y mejoría de síntomas ^{44,45}. Teniendo en cuenta la gran variabilidad en la vascularización de las ramas septales, siempre se debe realizar una ecografía con contraste antes de inyectar el alcohol para comprobar la zona irrigada ¹. El procedimiento de ASA presenta un riesgo mayor de bloqueo completo permanente que requiere implante de marcapasos en comparación con la miectomía según un meta-análisis que compara ambas técnicas ⁴⁶. Asimismo, los gradientes residuales son más elevados. Al contrario de lo que ocurre en la miectomía, donde se suele observar un bloqueo de rama izquierda post quirúrgico, la ASA suele generar un bloqueo de rama derecha, por lo que es preferible en pacientes que ya tengan esta anomalía de base.

En definitiva, a falta de ensayos clínicos aleatorizados que comparen ambas técnicas, parece que el procedimiento de ASA es más adecuado para pacientes con

hipertrofia ventricular no muy severa y ante la presencia de comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico.

Figura 7: Cambios en ecocardiograma tras terapia de reducción septal

(A) Obstrucción del flujo ventricular izquierdo (flecha) creada por el septo hipertrofiado y el movimiento sistólico anterior; (B) ecocardiograma transtorácico con SAM (flecha); (C) imágenes de Doppler continuo en tracto de salida de VI de onda continua de OTSVI dinámico; (D) representación esquemática tras de la reducción septal; (E) ecocardiografía transtorácica después del procedimiento de reducción septal; (F) ausencia de OTSVI en imágenes de Doppler de onda continua después de la terapia de reducción septal.



Reproducido de Veselka J et al ⁴⁷

Marcapasos bicameral

El papel actual de la estimulación con marcapasos bicameral para la disminución del gradiente en el tracto de salida de VI es limitado. A pesar de que algunos estudios han observado reducciones en los gradientes y mejoría de la calidad de vida⁴⁸, al compararlo directamente con procedimientos invasivos se han objetivado peores resultados⁴⁹.

El mecanismo de acción en el que se basa es la pre-excitación del ápex, que atenúa la contracción del septo y retrasa su contacto con la válvula mitral. Esto se consigue optimizando la duración del intervalo AV, que debe ser corto para conseguir la pre-excitación pero manteniendo el llenado óptimo del VI⁵⁰

A día de hoy las indicaciones se limitan a pacientes con contraindicación para ASA o miectomía. Además, si existe indicación para implante de DAI se puede considerar un dispositivo bicameral en pacientes con OTSVI para tratar de reducir el gradiente y facilitar la titulación de fármacos bradicardizantes ¹.

1.3.2.2 Insuficiencia cardiaca

Según las guías europeas de práctica clínica para MCH, en pacientes con disfunción sistólica refractarios al tratamiento médico en NYHA II-IV se podría recomendar la resincronización cardiaca si el gradiente máximo en tracto de salida es < 30 mmHg, la FEVI es < 50% y el QRS es > 120 ms. Sin embargo, la recomendación se basa en un estudio de cohorte de 20 pacientes⁵¹ y no existen ensayos clínicos aleatorizados al respecto. En cuanto al trasplante cardiaco, se debe considerar en pacientes refractarios al tratamiento sin OTSVI. La MCH supone entre el 1 y 5 % de todos los trasplantes cardiacos y la supervivencia es similar a la de otras indicaciones, siendo superior a la de pacientes con cardiopatía isquémica ¹.

1.3.3 Prevención de la muerte súbita cardiaca

La MCH es la primera causa de muerte súbita (MS) en menores de 35 años, y aunque en las series contemporáneas se describe <1% de MS anual ¹⁵, sigue suponiendo un desafío el identificar a los sujetos con mayor riesgo de MS. El DAI es la única herramienta que ha demostrado que puede reducir la mortalidad tanto en prevención primaria como secundaria ⁵², ya que ningún fármaco ha demostrado hasta la fecha beneficio en la prevención de la MS.

Con el fin de identificar a los pacientes con mayor riesgo de MS, clásicamente se habían venido utilizando 5 criterios ⁵³: presencia de síncope no explicado,

antecedente de muerte súbita en familiares de primer grado, grosor de pared ventricular ≥ 30 mm, taquicardia ventricular no sostenida en estudio Holter, y respuesta anormal de la presión arterial (respuesta plana o hipotensiva) en la prueba de esfuerzo. Sin embargo, esta aproximación al riesgo de MS en la MCH ha sido criticada ya que en ella los factores de riesgo no son evaluados independientemente en base a su diferente efecto y otros como el grosor ventricular son considerados como una variable binaria, cuando el riesgo de MS se incrementa de forma continua conforme el grosor ventricular aumenta.

En 2014 se describió un nuevo modelo de predicción de MS, el HCM Risk SCD ²¹. Este calcula el riesgo de MS a 5 años de forma individual, mejorando significativamente el modelo de predicción ¹. En este caso se tiene en cuenta la edad del paciente, grosor máximo de VI, diámetro de AI, gradiente máximo en tracto de salida de VI, historia familiar de MS, antecedentes de síncope inexplicado y presencia de TVNS en el Holter (Figura 8). Siguiendo este modelo de riesgo las guías de práctica clínica de MCH de la ESC ha establecido que con un riesgo a 5 años menor del 4% no se recomienda generalmente el implante de DAI, con un riesgo entre 4-6% se puede considerar y con $> 6\%$ se debe considerar ¹ (Figura 9)

Figura 8. Aplicación web para el cálculo de riesgo de muerte súbita a 5 años mediante el modelo de predicción HCM Risk-SCD.

HCM Risk-SCD Calculator

Age Years Age at evaluation

Maximum LV wall thickness mm Transthoracic Echocardiographic measurement

Left atrial size mm Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient mmHg The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: $\text{Gradient} = 4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD ☐ No ☐ Yes History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).

Non-sustained VT ☐ No ☐ Yes 3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and < 30 s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.

Unexplained syncope ☐ No ☐ Yes History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

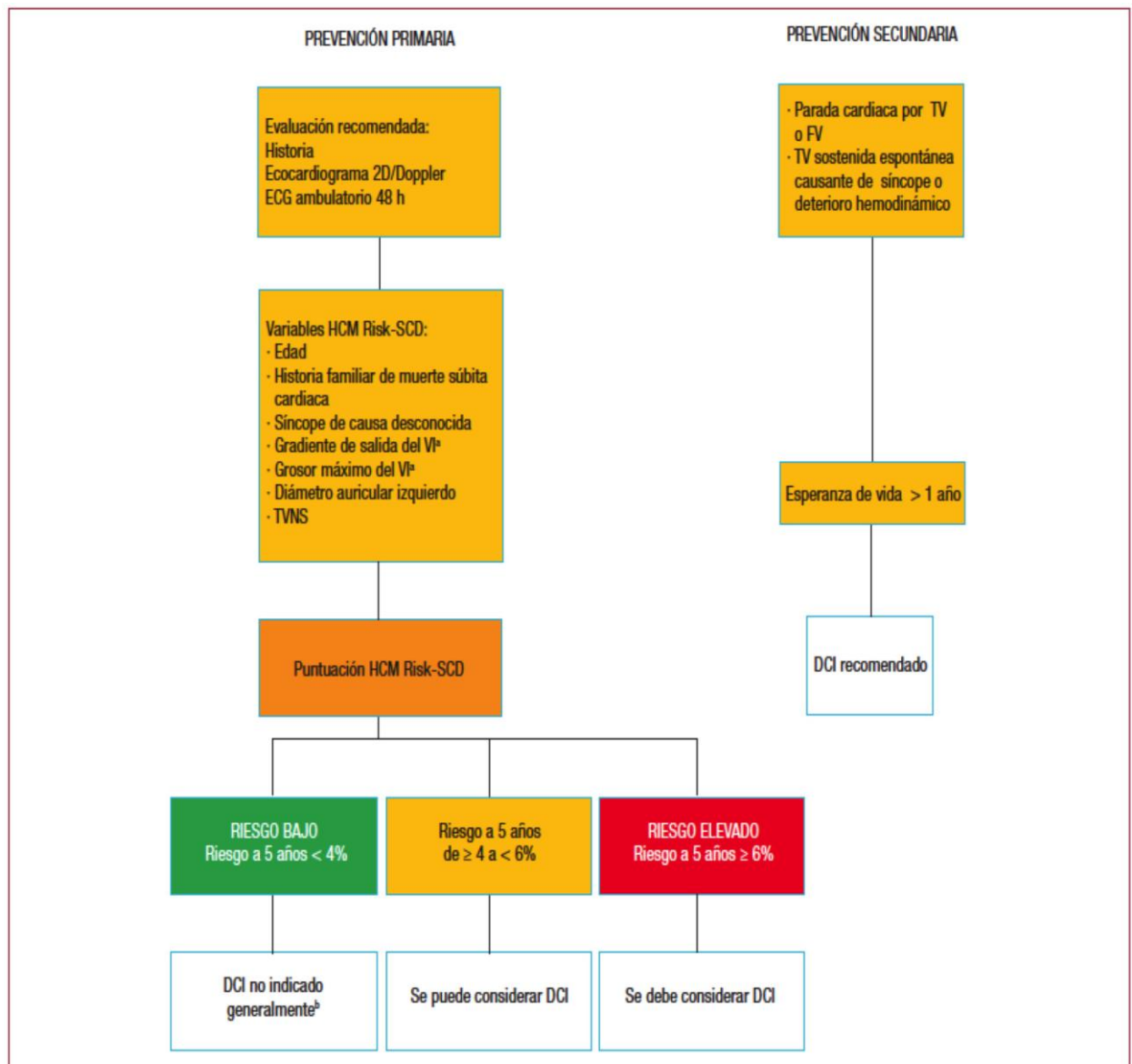
ESC recommendation:

Reset

Fuente: <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>

Figura 9. Diagrama de flujo para implante de DAI en MCH.

2D: bidimensional; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; FV: fibrilación ventricular; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida en monitorización con ECG ambulatorio de 24-48 h.



Reproducido de Elliott PM et al¹

1.4 ENDOCARDITIS INFECCIOSA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La endocarditis infecciosa (EI) es la infección del revestimiento interno de las válvulas y cavidades cardiacas (endocardio), así como de cualquier material protésico alojado en el corazón (prótesis valvulares, marcapasos, desfibriladores implantables y otros catéteres). Los microorganismos responsables son generalmente bacterias, que crecen formando unas estructuras conocidas como vegetaciones. Es una enfermedad grave con gran mortalidad y complicaciones a pesar de los avances en su manejo aparecidos en los últimos años ⁵⁴.

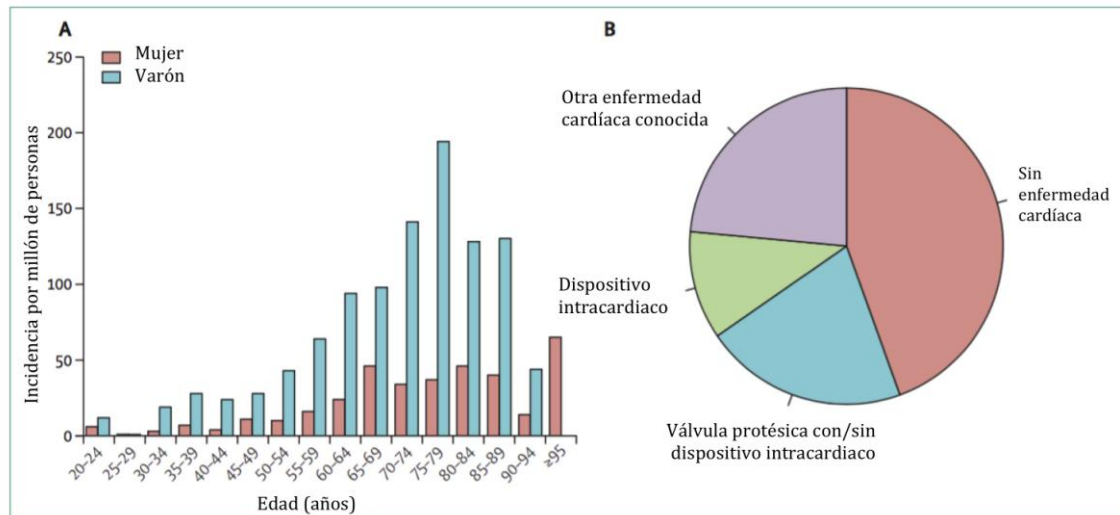
La EI es una entidad infrecuente, con una incidencia anual de alrededor de 3-10 por cada 100.000 personas ^{55,56}. La epidemiología de enfermedad varía en los distintos países, con la enfermedad reumática cardiaca como el principal factor de riesgo en las regiones de bajos ingresos y los estreptococos sensibles a penicilina como los agentes etiológicos predominantes ⁵⁷. Sin embargo, en los países de nuestro entorno la prevalencia de la enfermedad reumática ha descendido drásticamente gracias a las mejoras en las condiciones de vida y la disponibilidad de antibióticos. De este modo, los factores de riesgo para endocarditis en los países desarrollados son otros e incluyen la enfermedad valvular degenerativa, la diabetes o el uso de drogas por vía parenteral. Además, con los cambios en la epidemiología se refleja el envejecimiento de la población y los avances médicos. Así, hoy en día la EI es una enfermedad que por lo general afecta a personas mayores de 70 años, cuando hace sólo 3 décadas la edad media de los pacientes estaba en torno a los 40 ⁵⁸ (Figura 10) . Por otro lado, hoy somos testigos de un aumento importante de la EI nosocomial, que supone el 25-30% de los casos ⁵⁵ y que refleja a su vez el aumento de procedimientos invasivos, la canalización de vías endovenosas de larga duración o el implante de prótesis valvulares y dispositivos intracardiacos como marcapasos o DAI. Todo ello favorece la bacteriemia por estafilococos, y explica por qué este germen se ha convertido en el agente causal predominante de EI en los países de nuestro entorno, presente en hasta el 30% de los casos ⁵⁹.

La EI estafilocócica se extiende más allá de los grupos tradicionales de riesgo, como los pacientes en hemodiálisis o consumidores de drogas intravenosas, y puede afectar tanto a las válvulas nativas como a las protésicas ⁶⁰. Además, estos microorganismos son propensos a adquirir resistencia a antibióticos y las cepas resistentes a la meticilina son cada vez más frecuentes. Los estafilococos coagulasa negativos (ej: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus capitis*) se encuentran comúnmente en la piel y colonizan las líneas endovenosas y dispositivos permanentes, siendo la causa mas frecuente de EI protésica temprana ⁶¹ y una de las causas principales de EI nosocomial ⁵⁹.

En cuanto a la EI estreptocócica, la causada por el grupo *viridans* sigue siendo más común en los países de bajos ingresos como se ha comentado previamente ⁵⁷. Este grupo incluye *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis* y *Streptococcus sanguinis*. Estos organismos son comensales de la cavidad oral, tracto gastrointestinal y genitourinario. Por su parte, los estreptococos del grupo D (p. Ej., *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus bovis*) se caracterizan por causar EI asociada con un tumor colónico subyacente ⁶². Los enterococos representan el 10% de los casos, y la mayor parte son *Enterococcus faecalis*, en pacientes ancianos o enfermos crónicos con EI nativa o protésica. Otra especie, el *Enterococcus faecium*, presenta una resistencia creciente a la vancomicina, aminoglucósidos y ampicilina ⁶³.

Otros agentes etiológicos de EI son las bacterias HACEK (*Haemophilus*, *Agregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), que causan aproximadamente el 3% de los casos y son organismos de crecimiento lento que colonizan la orofaringe ⁶⁴. De forma poco habitual, la EI también puede ser causada por gérmenes responsables de zoonosis como *Coxiella burnetii* y *Brucella* (ganado), *Bartonella Henselae* (gatos), y *Chlamydia psittaci* (loros, palomas). Las bacterias gram negativas son también una causa poco frecuente de EI ⁶⁵ y la endocarditis fúngica por *Candida* o *Aspergillus*, es rara pero a menudo muy grave en pacientes inmunodeprimidos.

Figura 10. Incidencia de endocarditis infecciosa según (A) edad y sexo, y (B) antecedentes cardíacos previos, en un estudio poblacional francés incluyendo de 497 adultos. La incidencia alcanza los 194 casos por millón en hombres de 75-79 años.



Adaptado de *Selton-Suty et al* (58).

1.5 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El principio de profilaxis antibiótica se basa en estudios observacionales y modelos animales y no se han llevado a cabo hasta la fecha ensayos clínicos que evalúen su eficacia ⁵⁴. Por tanto, tiene en cuenta la patogénesis de la enfermedad que se considera que implica la siguiente secuencia de eventos ⁶⁶:

1. Formación de un pequeño trombo sobre una superficie endotelial anormal.
2. Infección secundaria de este sustrato con bacterias que circulan transitoriamente en el torrente sanguíneo.
3. Proliferación de bacterias que da lugar a la formación de vegetaciones en la superficie endotelial.

Dado que la aparición de bacteriemia es crucial para la iniciación de un episodio de EI, en teoría es razonable concluir que la prevención o tratamiento rápido de la bacteriemia transitoria puede prevenir los eventos anteriores.

1.5.1 Estudios en animales.

Se ha observado que la EI puede inducirse experimentalmente cuando se inyectan agentes etiológicos de endocarditis como estreptococos en animales de laboratorio después de dañar de las válvulas cardíacas con catéteres vasculares ⁶⁷. Sin embargo, no se produce EI si se administran antibióticos contra los estreptococos hasta 30 minutos antes de la inyección de los microorganismos. Por tanto, estos datos sugieren que la terapia antimicrobiana puede prevenir la endocarditis eliminando las bacterias antes de que aniden en un nicho susceptible de infección.

1.5.2 Experiencia en humanos.

No existen ensayos clínicos que hayan demostrado la utilidad de la profilaxis antibiótica en EI, y la información disponible se basa en estudios observacionales cuyos resultados son heterogéneos en cuanto a la potencial utilidad de la profilaxis.

Un estudio de casos y controles comparó a 273 pacientes con endocarditis adquirida en la comunidad frente a controles para evaluar el riesgo de EI después de procedimientos dentales ⁶⁸. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EI fueron la cirugía valvular previa y el antecedente de otro episodio de EI, y los autores concluyeron que los procedimientos dentales no parecían aumentar el riesgo incluso en pacientes con anomalías valvulares conocidas. Por otro lado, un estudio epidemiológico de Francia estimó que el riesgo de desarrollar EI tras un procedimiento dental sin profilaxis era 5 veces mayor en pacientes con válvulas protésicas frente a pacientes con válvulas nativas (1 de cada 11000 versus 1 de cada 54000). Sin embargo, dado el gran número de dosis de profilaxis que sería necesario para prevenir un número muy pequeño de casos de IE, sugieren que sólo se debería administrar la profilaxis en procedimientos de alto riesgo ⁶⁹.

En un trabajo más reciente, se ha observado que la bacteriemia de bajo grado pero repetitiva es más frecuente durante actividades de la vida cotidiana como el cepillado de dientes o la masticación ⁷⁰, por lo que las últimas guías de práctica clínica de EI sugieren que el riesgo de EI podría estar más relacionado con estas

actividades del día a día ⁵⁴. No obstante, en dicho trabajo se observó casi la mitad de bacteriemias en los sujetos sometidos a extracción dentaria con profilaxis previa en comparación con aquellos con extracción dentaria sin profilaxis previa (33% versus 60%, $p<0.05$).

Los resultados de estos estudios, sumados a la preocupación de que la profilaxis antibiótica generalizada pueda conllevar un aumento en la incidencia de anafilaxis, han hecho que las guías europeas ⁵⁴ y estadounidenses ⁷¹ de EI hayan restringido significativamente las indicaciones de profilaxis antibiótica y que las guías británicas NICE hayan suprimido su recomendación en todos los pacientes en 2008 ⁷² (Tabla 2).

No obstante, en 2016 las guías británicas NICE reconsideraron sus recomendaciones y añadieron que la profilaxis no debería ser recomendada de forma “rutinaria” en determinados grupos de pacientes, sugiriendo que se podría considerar en algunos casos que no llegan a especificar⁷³.

1.5.3 Indicaciones actuales de profilaxis antibiótica en EI.

La Tabla 2 resume las indicaciones actuales de profilaxis antibiótica en EI según las distintas sociedades científicas.

Los pacientes que se consideran de alto riesgo para el desarrollo de EI y que por tanto se podrían beneficiar de profilaxis según las guías de práctica clínica se podrían resumir en los siguientes grupos:

- Válvulas cardíacas protésicas, incluidas las válvulas mecánicas, biológicas y homoinjertos (válvulas implantadas quirúrgicamente y percutáneas).
- Material protésico utilizado para la reparación válvulas cardíacas
- (anuloplastias, reparación de cuerdas...).
- Historia previa de EI.
- Cardiopatía congénita cianótica no reparada.
- Cardiopatía congénita reparada con shunts residuales o regurgitación valvular en el lugar o adyacente al parche o dispositivo protésico.

- Reparación de cardiopatías congénitas con dispositivo de cierre o stent durante los primeros seis meses posteriores al procedimiento.
- Regurgitación valvular en una válvula estructuralmente anormal de un corazón trasplantado.

Patologías comunes como la válvula aórtica bicúspide o el prolapso de la válvula mitral con insuficiencia y la miocardiopatía hipertrófica no se considerarían de alto riesgo según las guías actuales, aunque sí lo fueron en pasadas ediciones como en la de la AHA de 1997 ⁷⁴

Tabla 2. Recomendaciones actuales sobre la profilaxis antibiótica para prevenir la endocarditis infecciosa

Guías AHA 2007	Guías ESC 2015	Guías NICE 2008 con enmienda de 2016
Grupos de pacientes en los que se recomienda profilaxis antibiótica		
Aquellos en mayor riesgo de una evolución adversa en caso de EI	Aquellos con mayor riesgo de EI sometidos a un procedimiento de alto riesgo	La profilaxis antibiótica contra la EI no se recomienda “rutinariamente” para las personas sometidas a procedimientos dentales o de cualquier otro tipo (<i>“rutinariamente” fue añadido en 2016</i>)
Pacientes en mayor riesgo de evolución adversa en caso de EI	Pacientes con mayor riesgo de EI	Pacientes en riesgo de desarrollar EI
Válvulas cardíacas protésicas, Material protésico utilizado para la reparación válvulas IE previa Cardiopatía congénita cianótica no reparada Cardiopatías congénita reparada con shunts o regurgitación residuales Reparación de cardiopatías congénitas con dispositivo de cierre o stent durante los primeros 6 meses Regurgitación valvular en un corazón trasplantado	Válvulas cardíacas protésicas, Material protésico utilizado para la reparación válvulas IE previa Cardiopatía congénita cianótica no reparada Cualquier tipo de cardiopatía congénita reparada con un material protésico, ya sea colocado quirúrgicamente o por técnicas percutáneas, hasta 6 meses después del procedimiento o durante toda la vida si el shunt residual o la regurgitación valvular permanecen después del procedimiento.	Enfermedad valvular adquirida con estenosis o regurgitación Sustitución de la válvula Cardiopatía congénita estructural, incluidas las corregidas o paliadas quirúrgicamente, pero excluyendo la comunicación interauricular aislada, el defecto del tabique interventricular reparado, el conducto arterioso persistente reparado y los dispositivos de cierre que se consideran endotelizados Endocarditis infecciosa previa. Miocardiopatía hipertrófica.

Tabla 2 (cont)

Guías AHA 2007	Guías ESC 2015	Guías NICE 2008 con enmienda de 2016
	Riesgo moderado/intermedio	
	<p>Antecedentes de fiebre reumática</p> <p>Cualquier otra forma de valvulopatía nativa (incluyendo: válvula aórtica bicúspide, prolapso de válvula mitral y estenosis aórtica calcificada)</p> <p>Anomalías congénitas no reparadas de las válvulas cardíacas/</p>	
Procedimientos de alto riesgo para los que se debe considerar la profilaxis antibiótica		
Todos los procedimientos dentales que impliquen la manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral*. Procedimientos sobre el tracto respiratorio o piel infectada, estructuras de la piel o tejido musculoesquelético.	La profilaxis antibiótica debe considerarse sólo para procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral*.	Recomendación no aportada
Régimen de profilaxis antibiótica recomendado		
Amoxicilina 2 g vía oral 30-60 minutos antes del procedimiento	Amoxicilina 2 g vía oral 30-60 minutos antes del procedimiento	Recomendación no aportada
Régimen de profilaxis antibiótica recomendado para alérgicos a penicilina		
Clindamicina 600 mg vía oral 30-60 minutos antes del procedimiento	Clindamicina 600 mg vía oral 30-60 minutos antes del procedimiento	Recomendación no aportada

*: Excluyendo las inyecciones de anestésico local a través de tejido no infectado

Modificada de Thornhill et al ⁷³

1.5.4 Tendencias en la incidencia de EI

Estudios recientes han observado un aumento en la incidencia de IE en los últimos años y por tanto existe la preocupación de que esta tendencia esté motivada por la restricción de las indicaciones de profilaxis antibiótica que se ha producido en las últimas guías de práctica clínica ^{54,71,72}.

El primero de los estudios que ha evidenciado este aumento fue realizado en Estados Unidos e incluyó a 457.052 pacientes hospitalizados por EI entre 2000 y 2011. Los autores encontraron un aumento constante en la incidencia de la enfermedad con el tiempo ⁷⁵. Sin embargo, al dividir la cohorte en 2 grupos (previo y posterior a la publicación de las nuevas recomendaciones de profilaxis, 2000-2007 y 2008-2011) las tasas de hospitalización no fueron significativamente diferentes. Sí se observó un aumento en los casos de EI estreptocócica desde 2007, que no se observó en un estudio previo similar ⁷⁶.

En el Reino Unido, las guías del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) recomendaron el cese total de la profilaxis antibiótica para la prevención de IE en 2008 ⁷², y un estudio posterior encontró que las prescripciones de profilaxis antibiótica cayeron sustancialmente después de la publicación de estas guías ⁷⁷. Asimismo, ese trabajo reportó que en 2013 se estaban notificando 35 casos más de EI por mes que lo esperado por la tendencia histórica (Figura 11).

En definitiva, parece existir una tendencia al alza en la incidencia de EI que coincide en el tiempo con los cambios en las recomendaciones de profilaxis antibiótica. No obstante, existen otros factores que han podido contribuir a las tasas crecientes de EI, como son el aumento de procedimientos invasivos y el envejecimiento de la población.

Tanto las guías de la ESC como de la AHA incluyen toda la evidencia disponible en cuanto a profilaxis de endocarditis, incluyendo estudios animales y observacionales. Sin embargo, las guías NICE tienen como objetivo principal

evaluar el coste-efectividad de los medicamentos y tecnologías para su uso en el Reino Unido y la versión de 2008 se escribió por un comité permanente que se ocupa de distintas guías pero no está especializado en EI. En este caso, los estudios en animales son automáticamente excluidos e incluso los mejores estudios observacionales se consideran de "baja calidad" ⁷³.

Después de los resultados de los estudios en Reino Unido sobre la incidencia de EI tras la retirada total de la indicación de profilaxis⁷⁷, el NICE fue sometido a una importante presión por parte de cardiólogos, dentistas y pacientes con el fin de que replanteara las recomendaciones de las guías. Como consecuencia, su orientación fue sutilmente cambiada en julio de 2016 para establecer que la profilaxis contra EI no se recomienda "rutinariamente" para personas sometidas a procedimientos dentales". La adición de la palabra "rutinariamente" sin indicar qué grupos individuales se podrían beneficiar de la profilaxis hace que la responsabilidad de la decisión en casos seleccionados recaiga sobre los cardiólogos y odontólogos.

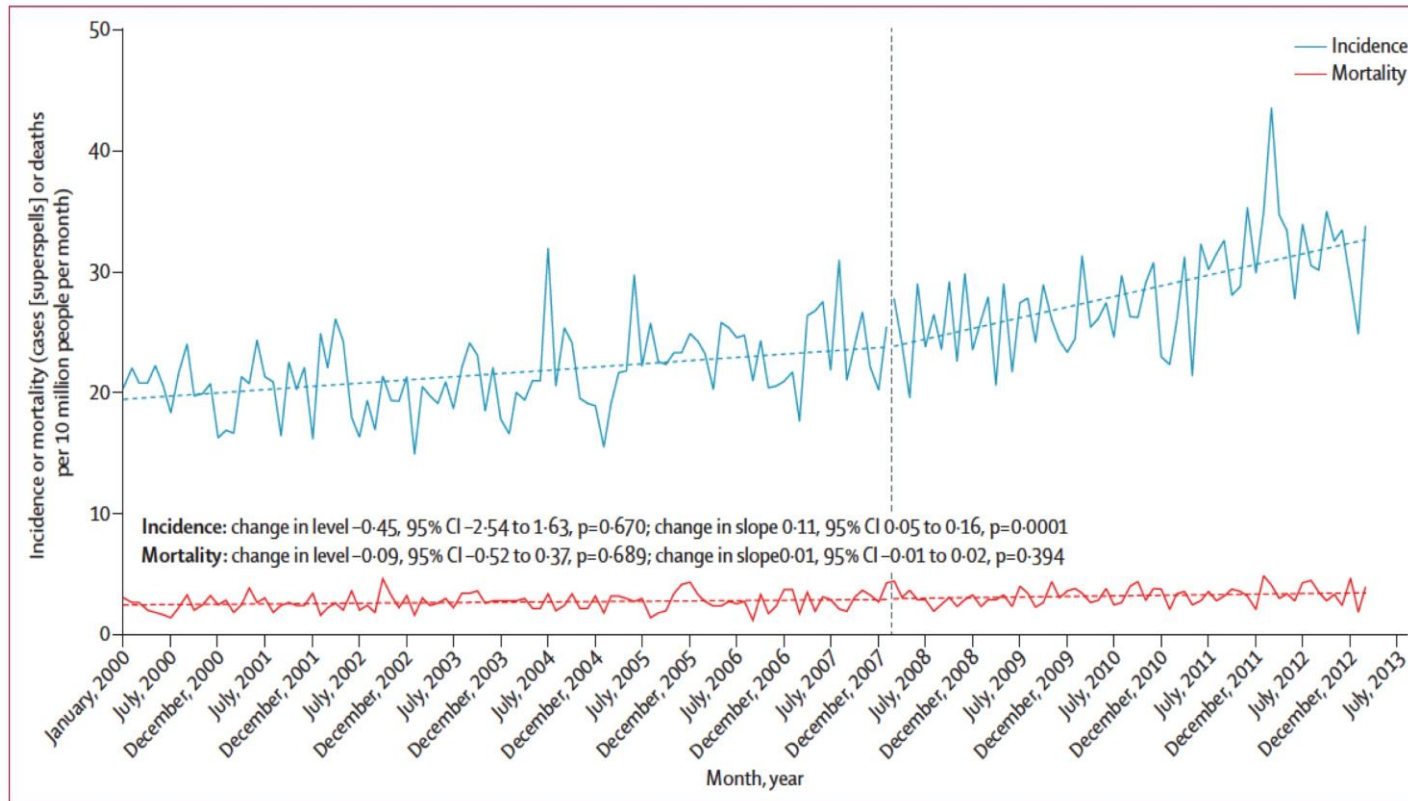


Figura 11. Incidencia de endocarditis infecciosa y mortalidad relacionada. La figura muestra el número de casos de endocarditis infecciosa registrados cada mes (línea azul sólida) y la mortalidad asociada de pacientes ingresado (línea roja sólida). La tendencia de la incidencia de EI con el tiempo fue estadísticamente significativa (variación de la pendiente 0.09, IC 95% 0.04 a 0.14, $p = 0.0001$).

Reproducido de Dayer MJ et al ⁷⁷

1.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa requiere la integración de hallazgos clínicos, análisis microbiológicos y pruebas de imagen. Los criterios diagnósticos clínicos de Duke modificados incorporan estos hallazgos y se clasifican como criterios mayores o menores (Tabla 3 y 4)⁷⁸. Alternativamente, si se dispone de muestras de tejido cardíaco (de cirugía o autopsia), el diagnóstico puede hacerse demostrando microorganismos por cultivo de una vegetación o absceso, o demostrando lesiones patológicas por examen histológico. Los criterios de Duke fueron desarrollados originalmente para ayudar con la clasificación de la investigación científica y no como un instrumento clínico⁷⁸. Tienen una sensibilidad reducida en pacientes con sospecha de endocarditis valvular protésica, endocarditis derecha e infección de dispositivos cardíacos⁶².

Tabla 3. Criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios mayores
1. Hemocultivos positivos para EI.
<p>A. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados:</p> <p>→ <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario, ó</p> <p>B. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos:</p> <p>→ Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo >12 h</p> <p>→ En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra), ó</p> <p>C. 1 único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o 1 título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800</p>
2. Pruebas de imagen positivas para EI
<p>A. Ecocardiograma positivo para EI:</p> <p>→ Vegetaciones</p> <p>→ Absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca</p> <p>→ Perforación valvular o aneurisma</p>

→ Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica

B. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por ^{18}F -FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos

C. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca

Criterios menores

1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral
2. Fiebre, definida como temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$
3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica

*Adaptado de Li et al*⁷⁸

Tabla 4. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados

El definida
<p>Criterios patológicos</p> <p>Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco</p> <p>Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa</p> <p>Criterios clínicos</p> <p>2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores</p>
El posible
1 criterio mayor y 1 criterio menor ó 3 criterios menores
El descartada
<p>Diagnóstico alternativo firme o resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días ó</p> <p>Ausencia de evidencia patológica de EI en cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días ó</p> <p>No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados</p>

*Adaptado de Li et al*⁷⁸

En las últimas guías de práctica clínica, la ESC añadió tres puntos a los criterios modificados de Duke que aparecen reflejados en la tabla 3 (53):

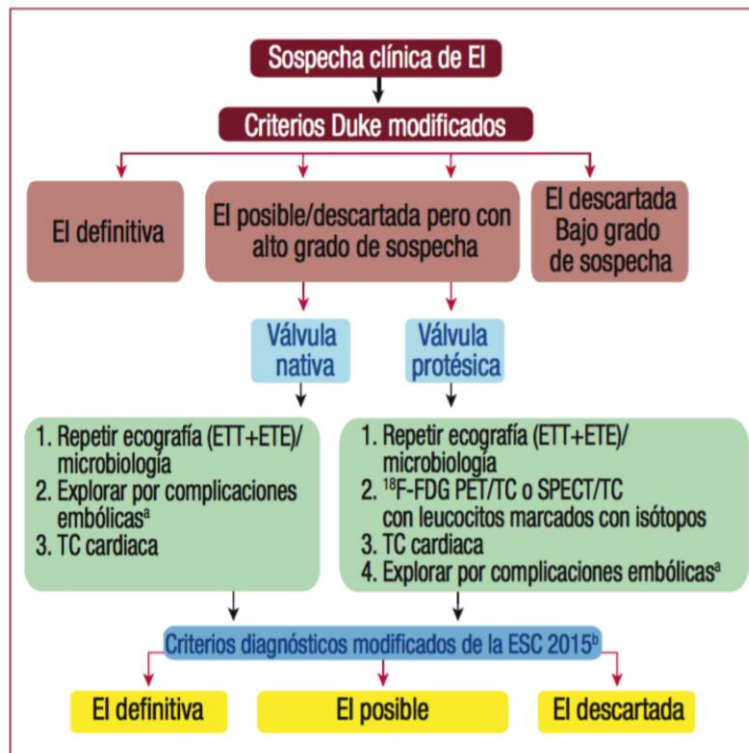
- 1. Se debe considerar criterio mayor la identificación de lesiones por TC cardiaco.*
- 2. En el contexto de sospecha de endocarditis sobre válvula protésica, se debe considerar criterio mayor la actividad anormal alrededor del lugar del implante detectada por ^{18}F -FDG PET/TC (solo si la prótesis se ha implantado durante más de 3 meses) o por SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.*
- 3. Se debe considerar criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silentes) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.*

Tras la incorporación de estos nuevos puntos, en las mismas guías se propone un algoritmo diagnóstico para EI (Figura 12). Básicamente, se apoya en los criterios de Duke otorgando a los hemocultivos y la ecografía un papel fundamental, pero en casos de EI posible o descartada en los que persiste una alta sospecha clínica recomienda repetir la ecografía o hacer uso de otras técnicas de imagen como el TC, ^{18}F -FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados ⁵⁴.

1.7 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El manejo de pacientes con endocarditis infecciosa requiere un enfoque multidisciplinario con la participación de cardiólogos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas, y las guías de práctica clínica enfatizan específicamente el papel de un equipo específico dedicado a endocarditis hospitalaria (“endocarditis team”).

Figura 12. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa



ETE: ecocardiografía transesofágica, ETT: ecocardiografía transtorácica; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computerizada

Modificado de Habib G et al⁵⁴. (Traducción al castellano publicada en Rev Esp Cardiol. 2016; 69: 60: e1-e49)

La tasa de mortalidad hospitalaria varia entre el 15- 30% según las series ^{79,80}, y el pronóstico viene determinado principalmente por cuatro variables: características del paciente (ej: comorbilidades, insuficiencia cardíaca, historia de diabetes mellitus), presencia de complicaciones cardíacas o no cardíacas (ej: complicaciones perianulares, shock séptico), el agente etiológico (ej: *Staphylococcus Aureus* es más invasivo y se requiere de forma más frecuente cirugía precoz) y los hallazgos ecocardiográficos ⁸¹.

En el caso de EI izquierda, se ha observado que pacientes con IC, infección por *Staphylococcus Aureus* y complicaciones perianulares tiene un riesgo del 79% de muerte o cirugía en la fase activa de la enfermedad ⁸¹.

En este contexto, la existencia de un “endocarditis team” ayuda a identificar estos pacientes en riesgo puesto que el pronóstico cambia radicalmente si se intervienen precozmente.

La experiencia con un equipo multidisciplinario de EI ya ha sido reportada en la literatura, y se ha observado una reducción de la mortalidad del 18,5 al 8,2% con tres medidas principales: tratamiento antibiótico estandarizado, intervenciones quirúrgicas siguiendo las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica y seguimiento estrecho durante un año ⁸².

1.7.1 Tratamiento antibiótico:

La descripción pormenorizada de los regímenes antimicrobianos recomendados para cada grupo de microorganismos implicados en la EI escapa al objetivo de esta introducción. En el caso de que no se aísle un germen causal en los hemocultivos, se recomienda iniciar tratamiento empírico (Tabla 5) y las guías de práctica clínica recomiendan administrarlo inmediatamente tras la extracción de hemocultivos cuando sospecha EI ⁵⁴. Sin embargo, si el paciente está clínicamente estable se podría demorar su inicio ⁸³.

En términos generales, los regímenes terapéuticos empíricos para EI sobre válvula nativa o protésica deben cubrir enterococos, estafilococos y estreptococos. Si nos encontramos ante una EI sobre válvula precoz o asociada a algún procedimiento invasivo se deben cubrir además estafilococos resistentes a meticilina y gram negativos no HACEK ⁵⁴.

Tabla 5: Propuesta de regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa. (antes de la identificación del patógeno en los pacientes críticos agudos)

Antibiótico	Dosis y vía	Clase ^b	Nivel ^c	Comentarios
Endocarditis en válvula nativa o endocarditis tardía en válvula protésica (≥ 12 meses tras la cirugía) adquirida en la comunidad				
Ampicilina con (Flu)cloxacilina u oxacilina con	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	IIa	C	El tratamiento de los pacientes con EI que tengan hemocultivo negativo se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas
Gentamicina ^d	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Vancomicina ^d con	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis			
Gentamicina ^d	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	IIb	C	Para pacientes alérgicos a la penicilina
EVP temprana (< 12 meses tras la cirugía) o endocarditis nosocomial y no nosocomial asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos				
Vancomicina ^d con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	IIb	C	La rifampicina solo está recomendada para EVP y debe iniciarse 3-5 días después que la vancomicina, según la recomendación de algunos expertos. Para la EVN asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos en un contexto de prevalencia de infecciones por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina > 5%, algunos expertos recomiendan la combinación de cloxacilina más vancomicina hasta conseguir la identificación final de <i>S. aureus</i>
Gentamicina ^d con	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Rifampicina	900-1.200 mg i.v. u oral divididos en 2 o 3 dosis			

Reproducida de Habib G et al ⁵⁴ (Versión traducida a castellano en Rev Esp Cardiol. 2016; 69: 60: e1-e49)

1.7.2 Tratamiento quirúrgico:

La cirugía se lleva a cabo en aproximadamente la mitad de los pacientes con EI izquierda ⁸⁴. Hay tres indicaciones principales: disfunción valvular grave que conduce a insuficiencia cardíaca, infección no controlada y prevención de embolias ⁵⁴.

La insuficiencia cardíaca causada por insuficiencia valvular u obstrucción es la indicación más común para la cirugía, y las cohortes históricas muestran que el pronóstico es ominoso si no se lleva a cabo cirugía emergente en pacientes en shock cardiogénico o edema agudo de pulmón ⁸⁵. En caso de IC con el estabilidad hemodinámica, se recomienda cirugía urgente a los pocos días del diagnóstico ⁵⁴.

La infección incontrolada es la segunda indicación para la cirugía, definida por la propagación local de la infección con presencia de abscesos, pseudoaneurismas, fístulas o grandes vegetaciones. Se debe sospechar ante fiebre persistente a pesar del tratamiento antibiótico o trastornos de conducción de nueva aparición. La cirugía en caso de complicaciones locales debe ser también urgente, así como para

los casos con hemocultivos persistentemente positivos tras 7-10 días de tratamiento antibiótico dirigido y control de focos metastásicos ⁵⁴.

La tercera indicación recomendada para la cirugía es prevenir el embolismo, una complicación grave que afecta a 25-50% de los pacientes ⁸⁶. El accidente cerebrovascular es más frecuente, pero se pueden producir embolismos a cualquier localización (riñones, bazo, arterias mesentéricas, coronarias, etc). La mayoría de las embolias ocurren en las primeras dos semanas después del diagnóstico y el riesgo disminuye rápidamente tras la administración de antibióticos ⁸⁷. El embolismo es más probable cuando las vegetaciones son > 10 mm, altamente móviles, localizadas en la válvula mitral y el agente causal es *Staphylococcus Aureus* ^{87,88}. Se recomienda cirugía en pacientes con embolia recurrente y vegetaciones >10 mm aórticas o mitrales a pesar de tratamiento antibiótico adecuado ⁵⁴. Con menor nivel de evidencia, se debería considerar cirugía en casos de vegetaciones izquierdas de > 10 mm y obstrucción valvular con bajo riesgo quirúrgico o en casos de vegetaciones > 30 mm. Los pacientes con vegetaciones aórticas o mitrales de > 15 mm, sin otra indicación para la cirugía, presentan un recomendación clase IIb, nivel de evidencia C según las últimas guías europeas de EI ⁵⁴.

1.8 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA. CAMBIOS HISTÓRICOS EN LA INDICACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La IE es una complicación reconocida de la MCH, pero existe poca información acerca de su curso clínico debido a que los datos disponibles en la literatura se limitan a casos clínicos aislados o series pequeñas de pacientes ^{4,89}.

Se ha descrito que la incidencia de EI entre los pacientes con MCH es de 18 a 28 veces mayor que en la población general, con la OTSVI y la dilatación de la AI como potenciales factores de riesgo para EI en este grupo de pacientes ⁴. Asimismo, en las series más grandes publicadas (11 y 10 pacientes), la EI afecta predominantemente a la válvula mitral y a pacientes con OTSVI ^{4,90}. (Figura 13)

Hasta 2007, la profilaxis antibiótica se recomendaba en todos los pacientes con MCH antes de procedimientos invasivos, especialmente en aquellos con OTSVI ⁷⁴. La Asociación Americana del Corazón (AHA) recomendaba la profilaxis en las patologías cardíacas que considera de riesgo moderado o alto para el desarrollo de EI, y la MCH se incluía entre las entidades clínicas con riesgo moderado. Sin embargo, en 2007, la AHA revisó las recomendaciones de profilaxis y retiró la indicación para los pacientes con MCH debido a una posible morbilidad significativa asociada con el tratamiento antibiótico (ej: anafilaxis) y la falta de evidencia que respaldara la eficacia de la profilaxis en la prevención de la EI ⁷¹.

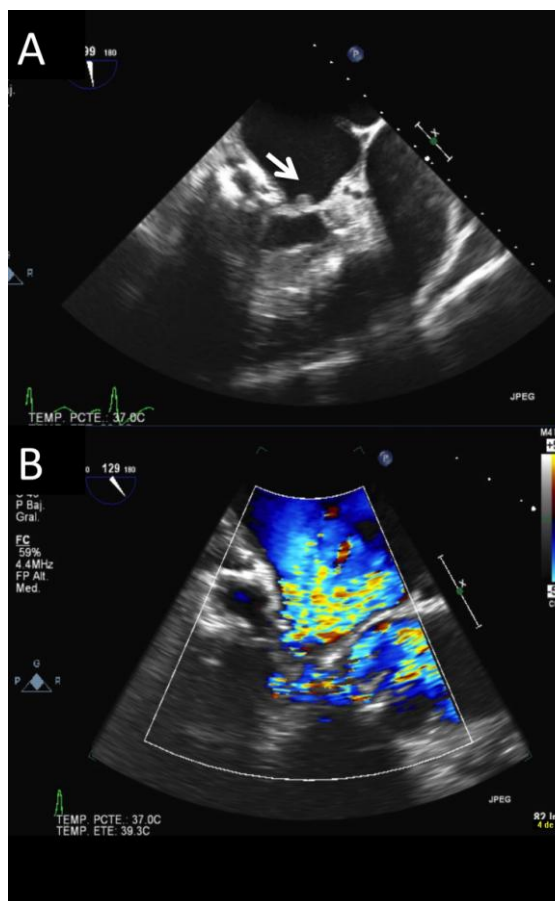
Otros factores que motivaron la actualización de estas recomendaciones fueron que la profilaxis antibiótica sólo podía prevenir un número restringido de casos de EI y que el mantenimiento de una higiene bucal óptima sería más importante que los antibióticos profilácticos previos a un procedimiento dental para reducir el riesgo de IE. Por otro lado, estas guías limitaron la indicación de profilaxis a procedimientos invasivos en la cavidad oral, del tracto respiratorio (salvo broncoscopia estrictamente diagnóstica) o cutáneos⁷¹.

Esta controvertida decisión recibió críticas, ya que no tiene un soporte científico sólido y la EI suele ser una complicación grave en pacientes con MCH ⁹¹. Además, las mismas guías americanas de 2007 mantuvieron la indicación de profilaxis antibiótica para varias patologías cardíacas en las que una EI podría tener una tasa de mortalidad similar a la MCH. Por ejemplo, los pacientes con una prótesis valvular o con material protésico empleado para la reparación de una válvula. Las críticas añaden que al tratarse de una enfermedad no común, los casos de EI en MCH son escasos y no se cuenta con grandes estudios al respecto, pero no por ello se ha de negar el potencial papel de la profilaxis antibiótica en la prevención de EI en estos pacientes ⁹¹.

Por su parte, desde 2009 las guías europeas de práctica clínica de EI tampoco incluyen a la MCH entre las patologías susceptibles de recibir profilaxis antibiótica y además limitan la profilaxis a los procedimientos dentales ^{54,92}. La justificación para esta actualización es similar a la presentada en las guías americanas,

limitando la indicación a los pacientes con la mayor incidencia de IE y o un supuesto mayor riesgo de resultado adverso en caso de EI. En cuanto a las guías europeas de MCH de 2014 ¹, se aconseja una buena higiene bucal en los pacientes con MCH, pero igualmente no se recomienda la profilaxis antibiótica de forma sistemática.

Figura 13. Imágenes de ecocardiograma transesofágico en paciente con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa.



A: Verruga sobre velo anterior de cara auricular de válvula mitral (fleche blanca)

B: Doppler color. Insuficiencia mitral severa secundaria a endocarditis

1.9 FIBRILACIÓN AURICULAR. ANTICOAGULACIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente con una prevalencia en estudios poblaciones de entre el 5,5 y el 7,7 a partir de los 55 años de edad ^{93,94}. Asimismo, se estima que el 25% de los individuos mayores de 40 años desarrollará FA a lo largo su vida ⁹⁵. La incidencia de FA es significativamente mayor en hombres en todos los grupos de edad ⁹⁶ y se asocia más con enfermedad coronaria, mientras que en mujeres es más frecuente la asociación con enfermedad valvular. A pesar de que 10-15% de los casos de FA ocurren en ausencia de comorbilidades, generalmente se asocia a otras enfermedades cardiovasculares. La hipertensión arterial, por su alta prevalencia, es el factor de riesgo que más se relaciona con fibrilación auricular y se encuentra presente en un 60% de los pacientes. Otros factores de riesgo para la aparición de FA incluyen la IC sistólica y diastólica, cardiopatía isquémica y valvular, diabetes y la obesidad ⁹⁶.

En pacientes con FA, la ausencia de contracción auricular efectiva favorece la formación de trombos y presentan por tanto riesgo de embolias, independientemente de su presentación clínica como paroxística, persistente o permanente. Este hecho es clínicamente muy relevante ya que la complicación con mayor impacto en el paciente y los sistemas sanitarios son los accidentes cerebrovasculares (ACV) secundarios a embolias. La tasa de ictus isquémico en pacientes con FA no reumática es del 5% anual, entre 2 y 7 veces mayor a la incidencia en la población general sin FA³.

Desde finales de los años 80, múltiples estudios demostraron una importante reducción del riesgo de ictus y de la mortalidad en pacientes con FA no valvular bajo tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en comparación con placebo^{97,98}.

Los factores de riesgo embólico se identificaron a partir de los pacientes con embolias en el grupo control, y a finales de los 90 se empezaron a desarrollar distintas herramientas de estratificación de riesgo en pequeñas cohortes de pacientes ^{99,100}. A día de hoy sea generalizado el uso de la escala CHA2DS2-VASc

(Tabla 6), que ha simplificado enormemente la decisión de iniciar o no anticoagulación en pacientes con FA no valvular. De manera general, los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ictus no precisan anticoagulación oral (ACO), mientras que los que tienen factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 punto los varones y ≥ 2 puntos las mujeres) se considera que podrían beneficiarse de la ACO¹⁰¹. Sin embargo, existen grupos de pacientes en los que esta escala no es aplicable como es el caso de la MCH¹ o la enfermedad valvular reumática.

Tabla 6 Factores de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo CHA₂DS₂-VASc	Puntos
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	1
<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo > 140/90 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	1
<i>Edad ≥ 75 años</i>	2
<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	1
<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	2
<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	1
<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	1
<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	1

Adaptada de Kirchhof et al¹⁰¹

1.9.1 Anticoagulación en fibrilación auricular:

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol y la warfarina fueron los primeros anticoagulantes utilizados en pacientes con FA. En un metanálisis publicado en 2007 que incluyó a más de 28.000 pacientes se observó que el tratamiento con AVK reduce la incidencia de ictus en un 64% frente al grupo control y es más eficaz que el tratamiento antiagregante con una reducción relativa de riesgo del 39%¹⁰². Sin embargo, los AVK presentan un estrecho margen terapéutico y requieren monitorización frecuente mediante el “*international normalized ratio*” (INR) con un objetivo de 2-3 en los pacientes con FA no portadores de prótesis mecánicas.

Los anticoagulantes orales directos (NACO) son una alternativa a los AVK en FA no valvular y han demostrado no inferioridad o incluso superioridad frente a AVK en prevención de embolias y sangrados mayores ¹⁰³⁻¹⁰⁶.

1.9.1.2 Anticoagulantes orales directos (NACO)

Para la prevención de ictus en la FA no valvular actualmente se encuentran disponibles tres inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor de la trombina (dabigatrán). Sus características y los resultados principales de los ensayos clínicos frente a AVK se muestran en la tabla 7

Dabigatrán

El RE-LY fue el primer ensayo clínico que comparó un NACO frente a AVK en FA no valvular ¹⁰³. La dosis de 150 mg dos veces al día redujo la tasa de ACV y embolia sistémica en un 35% en comparación con warfarina sin un aumento significativo del sangrado mayor, aunque en el análisis por subgrupos aumentó significativamente el sangrado gastrointestinal en un 50%. Por su parte, la dosis menor de 110 mg 2 veces al día demostró no inferioridad frente al AVK para la prevención de eventos embólicos, con un 20% de menos sangrados mayores. Ambas dosis redujeron significativamente el ACV hemorrágico y la hemorragia intracraneal.

Rivaroxabán

En el estudio ROCKET-AF, el rivaroxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención del combinado de ACV y embolia sistémica en el análisis «por intención de tratar», siendo superior en el análisis por protocolo. No redujo las tasas de mortalidad, ACV isquémico o el sangrado mayor respecto a warfarina y se evidenció un aumento del sangrado gastrointestinal. Al igual que dabigatrán, también redujo el ACV hemorrágico y la hemorragia intracraneal comparado con warfarina.

Apixaban

La dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día redujo la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21% comparado con warfarina en el estudio ARISTOTLE¹⁰⁵. Asimismo, se observó una reducción estadísticamente significativa del 31% en sangrados mayores y del 11% en la mortalidad por todas las causas. Las tasas de ACV hemorrágico y hemorragia intracraneal fueron también inferiores, y los sangrados gastrointestinales similares en los 2 grupos de tratamiento. Además, apixabán es el único NACO que se ha comparado con el AAS en pacientes con FA, reduciendo significativamente las tasas de ACV o embolia sistémica en un 55% y sin aumentar significativamente las tasas de sangrado mayor o hemorragia intracraneal ¹⁰⁷.

Edoxabán

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 ¹⁰⁶, la dosis de 60 mg diarios de edoxabán redujo significativamente la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21% y las complicaciones de sangrado mayor en un 20% en el análisis por protocolo frente a warfarina. En el análisis por intención de tratar tanto la dosis de 60 mg como la de 30 mg demostraron no inferioridad en cuanto a la prevención de eventos embólicos, y la dosis de 30 mg fue superior en cuanto a la tasa de sangrado mayor. Ambas dosis redujeron la mortalidad cardiovascular frente a warfarina.

Tabla 7 Comparación de las características de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K aprobados.

Dabigatrán (RE-LY)		Rivaroxabán (ROCKET-AF)		Apixabán (ARISTOTLE)		Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48)				
Mecanismo	Inhibidor oral directo de la trombina	Inhibidor oral directo del factor Xa		Inhibidor oral directo del factor Xa		Inhibidor oral directo del factor Xa				
Biodisponibili- dad (%)	6	66 en ayunas, 80-100 con comida		50		62				
Tiempo hasta nivel pico (h)	3	2-4		3		1-2				
Vida media (h)	12-17	5-13		9-14		10-14				
Excreción	80% renal	66% hepática, 33% renal		27% renal		50% renal				
Dosis	150 mg/12 h o 110 mg/12 h	20 mg/24 h		5 mg/12 h		60 mg/24 h o 30 mg/24 h				
Reducción de la dosis para pacientes seleccionados		Rivaroxabán, 15 mg/24 h si el AclCr es 30-49 ml/min		Apixabán, 2,5 mg/12 h en caso de 2 de los siguientes: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)		Edoxabán 60 mg se reduce a 30 mg/24 h y edoxabán 30 mg se reduce a 15 mg/24 h en caso de 1 de los siguientes: AclCr 30-50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante de verapamilo o quinidina o dronedarona				
Diseño del estudio	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble			
Número de pacientes	18.113		14.264		18.201		21.105			
Seguimiento (años)	2		1,9		1,8		2,8			
Grupos aleatorizados	Warfarina con ajuste de dosis frente a dosis de dabigatrán enmascaradas (150 mg/12 h, 110 mg/12 h)		Warfarina con ajuste de dosis frente a rivaroxabán 20 mg/24 h		Warfarina con ajuste de dosis frente a apixabán 5 mg/12 h		Warfarina con ajuste de dosis frente a edoxabán (60 mg/24 h, 30 mg/24 h)			
Edad (años)	71,5 ± 8,7		73 [65-78]		70 [63-76]		72 (64-78)			
Sexo masculino, %	63,6		60,3		64,5		61,9			
Escala CHADS ₂ , media	2,1		3,5		2,1		2,8			
	Warfarina	Dabigatrán 150	Dabigatrán 110	Warfarina	Rivaroxabán	Warfarina	Apixabán	Warfarina	Edoxabán 60	Edoxabán 30
	n = 6.022	n = 6.076	n = 6.015	n = 7.133	n = 7.131	n = 9.081	n = 9.120	n = 7.036	n = 7.035	n = 7.034
	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (RR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (RR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)
ACV/embolia sistémica	1,72	1,12 (0,65, 0,52-0,81; para no inferioridad y superioridad, p < 0,001)	1,54 (0,89, 0,73-1,09; para no inferioridad, p < 0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75-1,03; para no inferioridad, p < 0,001, para superioridad, p = 0,12)	1,6	1,27 (0,79, 0,66-0,95; p < 0,001 para no inferioridad, p = 0,01 para superioridad)	1,8	1,57 (0,87, 0,73-1,04; p < 0,001 para no inferioridad, p = 0,08 para superioridad)	2,04 (1,13, 0,96-1,34; p = 0,005 para no inferioridad, p = 0,10 para superioridad)
ACV isquémico	1,22	0,93 (0,76, 0,59-0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10, 0,88-1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94, 0,75-1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00, 0,83-1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41, 1,19-1,67; p < 0,001)
ACV hemorrágico	0,38	0,10 (0,26, 0,14-0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31, 0,17-0,56; p < 0,001)	0,44	0,26 (0,59, 0,37-0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75; p < 0,001)	0,47	0,26 (0,54, 0,38-0,77; p < 0,001)	0,16 (0,33, 0,22-0,50; p < 0,001)
Sangrado mayor	3,61	3,40 (0,94, 0,82-1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80, 0,70-0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04, 0,90-2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80; p < 0,001)	3,43	2,75 (0,80, 0,71-0,91; p < 0,001)	1,61 (0,47, 0,41-0,55; p < 0,001)
Hemorragia intracraneal	0,77	0,32 (0,42, 0,29-0,61; p < 0,001)	0,23 (0,29, 0,19-0,45; p < 0,001)	0,74	0,49 (0,67, 0,47-0,93; p = 0,02)	0,8	0,33 (0,42, 0,30-0,58; p < 0,001)	0,85	0,39 (0,47, 0,34-0,63; p < 0,001)	0,26 (0,30, 0,21-0,43; p < 0,001)
Hemorragia gastrointestinal mayor	1,09	1,60 (1,48, 1,19-1,86; p < 0,001)	1,13 (1,04, 0,82-1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61, 1,30-1,99; p < 0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23, 1,02-1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67, 0,53-0,83; p < 0,001)
Infarto de miocardio	4,13	0,81 (1,27, 0,94-1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29, 0,96-1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81, 0,63-1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94, 0,74-1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19, 0,95-1,49; p = 0,13)
Muerte por cualquier causa	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85, 0,70-1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92, 0,83-1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87, 0,79-0,96; p = 0,006)

Reproducido de Kirchhof et al ¹⁰¹ (Traducción al castellano publicada en Rev Esp Cardiol. 2016;70(1):43.e1-e84)

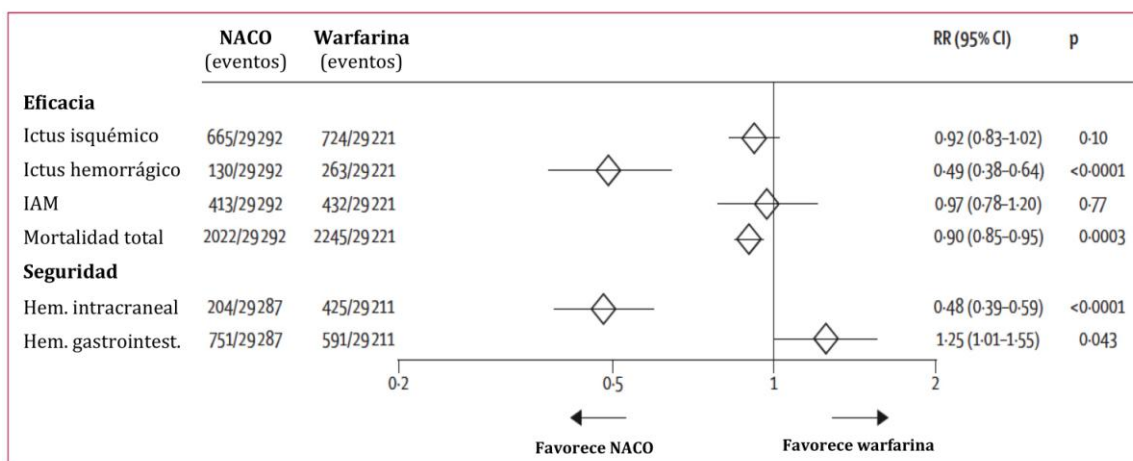
1.9.1.3 NACO frente a AVK

Se ha realizado un metanálisis que incluye los estudios más relevantes que comparan NACO y AVK. Con más de 42.000 pacientes tratados con NACO y casi 30.000 tratados con AVK ¹⁰⁸. Las conclusiones son las siguientes (Figura 14) :

- Los NACO a altas dosis reducen significativamente la tasas de ACV en un 19%.
- La mortalidad es un 10% menor en los pacientes tratados con NACO, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- Se observa una reducción estadísticamente significativa de la hemorragia intracraneal en pacientes tratados con NACO.

Figura 14. Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con NACO en comparación con warfarina

Gastrointest.: gastrointestinal, hem.: hemorragia, IAM: Infarto agudo de miocardio.



Modificado de Ruff et al¹⁰⁸

1.9.2 Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con FA, el uso de AVK implica modificaciones en el estilo de vida como son restricciones dietéticas y de medicación o el seguimiento con controles rutinarios de INR. Además, las alteraciones en los controles de INR no sólo tienen consecuencias clínicas (aumento de riesgo embólico o sangrados), sino que afectan a la percepción que tiene el paciente sobre su estado de salud o su tratamiento ¹⁰⁹.

Diferentes estudios han evaluado el impacto de la anticoagulación en la calidad de vida ¹¹⁰, y uno de los cuestionarios más empleados es el SF-36 ¹¹¹. Contiene 36 preguntas agrupadas en 8 apartados que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario y ofrece una perspectiva general del estado de salud de la persona, tanto físico como mental (Anexo 1). Además, al permitir valorar numéricamente diferentes aspectos en relación a la salud de la persona, se convierte en una buena herramienta para cualquier investigación relacionada con la salud.

Un estudio evaluó la percepción de los pacientes y la calidad de vida en individuos crónicamente anticoagulados a través de la encuesta SF-36 y un cuestionario que se centró en las percepciones de los pacientes en cuanto a protección frente a complicaciones trombóticas o el temor de una posible hemorragia debida a la anticoagulación¹¹². Se incluyeron 1.000 pacientes, y la mayoría se sentía protegido (71,5%) y mejor (61,5%) con el uso de tratamiento anticoagulante. La percepción negativa del uso de la anticoagulación se relacionó con varios factores: la insatisfacción con la atención médica (odds ratio [OR]: 2,86; p = 0,0001), las modificaciones en el estilo de vida (OR = 2,75; p = 0,0002) , los pacientes con menos de año de tratamiento (OR: 2,16; p = 0,006) y el sexo femenino (OR: 1,58; p = 0,01). Como era de esperar, los pacientes con percepciones negativas alcanzaron la puntuación más baja en la encuesta SF-36. Sin embargo, el sangrado no tuvo un impacto en la percepción de calidad de vida de los pacientes .

La experiencia con NACO es menos extensa, pero dado que no precisan de controles de coagulación rutinarios y presentan menos interacciones con

alimentos, poseen un perfil más favorable en lo que concierne a calidad de vida y satisfacción con el tratamiento. Un estudio español ya ha evaluado la satisfacción con el cuidado médico en pacientes con FA comparando aquellos tratados con NACO y AVK ¹¹³. Se empleó el cuestionario SAFUCA (Anexo 2), que se divide en 6 apartados: eficacia de la medicación, comodidad de la medicación, controles de coagulación, interferencia de la medicación, efectos indeseables, seguimiento médico y satisfacción general. Las puntuaciones fueron significativamente más elevadas en todos los apartados y en la puntuación global de los pacientes con NACO, frente a los tratados con AVK.

1.10 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La FA es la arritmia más común en pacientes con MCH con una prevalencia estimada del 18-28%, lo que la hace 4-6 veces más frecuente que en la población general ^{3,114}. En pacientes con MCH, es uno de los principales retos terapéuticos, siendo más frecuente que la MS o la OTSVI refractaria al tratamiento. Además, tiene un importante impacto en el pronóstico ya que se asocia con un riesgo elevado de ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad global ¹¹⁵.

Debido a la elevada prevalencia de FA en MCH, tanto las guías de la AHA como las de la ESC incluyen recomendaciones para la detección precoz de esta arritmia. La ESC recomienda la monitorización con ECG ambulatorio de 48 h cada 6-12 meses en los pacientes con diámetro anteroposterior de AI mayor o igual a 45 mm ¹. La AHA es algo menos estricta, recomendando que se podría considerar realización de Holter en esta población pero sin establecer cada cuánto tiempo⁵³. En un estudio retrospectivo, el Holter de 24 horas detectó FA en el 9% de los pacientes con MCH, en los cuales la edad avanzada, los síntomas graves de insuficiencia cardíaca y la dilatación de la AI fueron más frecuentes que en los pacientes en ritmo sinusal ¹⁵.

1.10.1 Control del ritmo versus control de la frecuencia cardíaca

El beneficio de una estrategia de control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia cardíaca es evidente en muchos pacientes con MCH y FA, y las guías de la ESC recomiendan que se debe considerar la cardioversión eléctrica o farmacológica con amiodarona intravenosa en FA *de novo*¹. La FA suele ser mal tolerada porque la pérdida de la contribución auricular empeora el llenado ventricular ya deteriorado por la disfunción diastólica presente en estos pacientes y las altas frecuencias cardíacas contribuyen a disminuir significativamente el gasto cardíaco, especialmente si existe OTSVI¹¹⁵.

La amiodarona es el antiarrítmico más efectivo para prevenir recurrencias de FA pero los efectos secundarios pueden ser problemáticos con la terapia a largo plazo. La disopiramida posee también actividad antiarrítmica, pero se desconoce su efecto sobre la FA. Otra alternativa para recuperar el ritmo sinusal es la ablación con catéter, que se puede considerar en pacientes sin respuesta a tratamiento médico y sin dilatación extrema de la AI, que limitará las opciones de éxito del procedimiento. La tasa de éxito es menor a la de la población general debido al remodelado de la AI en MCH, y es necesaria la reintervención en aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a ablación. El tamaño de la AI y la duración de la FA son los principales predictores de recurrencias^{116,117}. De forma global, la tasa de éxito tras uno o más procedimientos de ablación es del 51.8%, según se desprende de un metanálisis reciente en el que la mediana de seguimiento era de 1.8 años¹¹⁸.

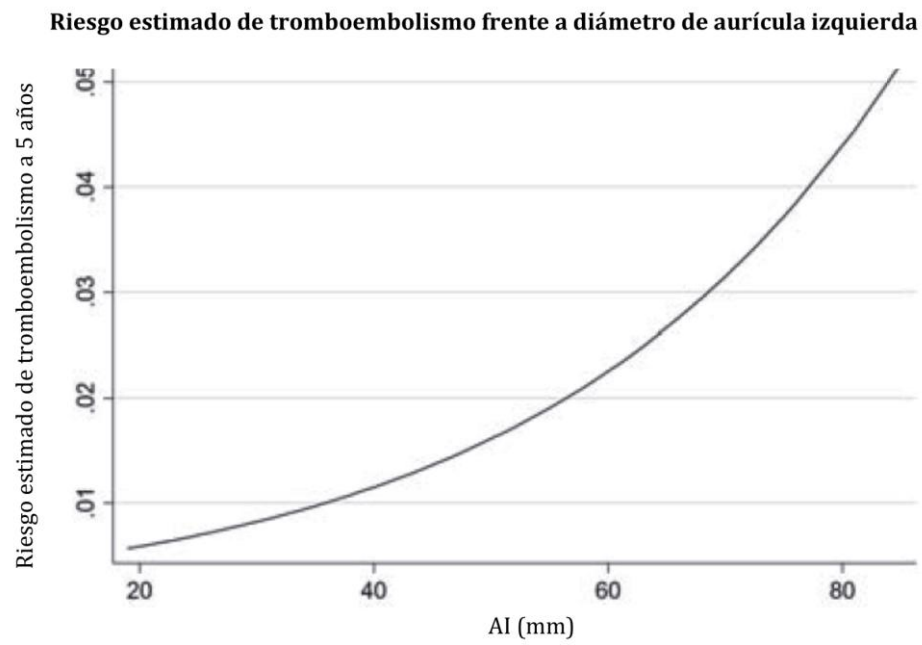
1.10.2 Prevención de eventos embólicos.

Los pacientes con MCH que desarrollan FA tienen un riesgo muy alto de complicaciones tromboembólicas y se calcula que hasta un 27% tendrá un evento embólico durante su vida³. Asimismo, se ha observado que los pacientes tratados con AVK presentan la mitad de eventos embólicos que los que no reciben tratamiento anticoagulante (18% frente a 31%; $p < 0.05$)¹¹⁹. Ante estos hallazgos las guías de práctica clínica recomiendan que se inicie tratamiento anticoagulante con AVK en ausencia de contraindicaciones, independientemente de la puntuación

en escalas de riesgo como el CHA2DS2VASc ^{1,53}. De hecho, un análisis retrospectivo de 4.821 pacientes con MCH seguidos en 7 centros demostró que la puntuación de CHA2DS2-VASc no es capaz de estratificar el riesgo embólico de forma efectiva ²⁰, con casi un 10% de pacientes que presentaban eventos a pesar de una puntuación de 0. Este mismo estudio destacó la importancia del tamaño de la AI como factor de riesgo de eventos embólicos, incluso en pacientes que aún no han desarrollado FA. Los autores describen que existe una relación lineal entre el diámetro de AI y tromboembolismo (TE) hasta los 45-50 mm. A partir de ese punto, el riesgo de TE se incrementa exponencialmente con el aumento del diámetro de la AI (Figura 15), y en el subgrupo de pacientes en ritmo sinusal la prevalencia de TE fue del 4,7% en aquellos con un diámetro de AI > 50 mm.

En cuanto a los NACO, las guías sólo contemplan su uso en pacientes con MCH y FA en el caso de no poder mantener una anticoagulación terapéutica con AVK, incapacidad de monitorizar el INR o cuando existan efectos secundarios a AVK ¹. Por otro lado, los datos sobre el uso de estos fármacos en MCH es bastante limitado porque este grupo de pacientes no está adecuadamente representado en los ensayos con NACO frente a AVK ¹⁰³⁻¹⁰⁶. Si bien la MCH no era una contraindicación para participar en ellos, la edad media de los participantes fue ≥ 70 años, y la puntuación CHADS2 media > 2, y los pacientes con MCH tienden a ser más jóvenes y no suelen presentar factores de riesgo embólicos clásicos.

En cualquier caso, el perfil de los NACO podría ser altamente favorable en MCH debido a la ausencia de necesidad de controles de coagulación en una población joven y laboralmente activa.

Figura 15. Relación entre tamaño de aurícula izquierda y el riesgo de tromboembolismo

Reproducido de Guttman OP et al ²⁰

Capítulo 2

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

CAPÍTULO 2: ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

2.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Definir las características de la endocarditis infecciosa en la miocardiopatía hipertrófica.
2. Comparar las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes con MCH y EI sobre válvula nativa con respecto a:
 - a. Pacientes con endocarditis infecciosa que presentan indicación para profilaxis antibiótica
 - b. Pacientes con endocarditis infecciosa que no presentan indicación para profilaxis antibiótica.

2.2 HIPÓTESIS.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que sufren endocarditis infecciosa presentan un mal pronóstico, por lo que podrían beneficiarse de recibir profilaxis antibiótica para tratar de evitar esta complicación.

2.3 MATERIAL Y MÉTODOS.

2.3.1 Diseño y población del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo entre enero de 2008 y diciembre de 2013. El estudio fue aprobado por los comités éticos de las instituciones participantes y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito, aceptando su participación.

De enero de 2008 a diciembre de 2013, todos los pacientes con EI confirmada o posible según los criterios de Duke modificados ⁷⁸ fueron incluidos de forma prospectiva en el registro "Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES)" en 27 Hospitales españoles (Anexo 3).

Equipos multidisciplinares completaron un formulario estandarizado del episodio de EI que incluyó datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, así como datos de seguimiento al año del alta hospitalaria.

Se definió MCH según las guías de práctica clínica actuales¹. Se consideró que la MCH era obstructiva cuando presentaba un gradiente de presión en el tracto de salida de ventrículo izquierdo mayor o igual a 30 mmHg, tanto en reposo como con el ejercicio ¹.

Las indicaciones de profilaxis antibiótica se basaron en las recomendaciones actuales de la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología^{54,71}. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de EI, válvulas protésicas, cualquier forma de cardiopatía congénita cianótica no reparada, reparada con defectos residuales y pacientes con menos de 6 meses desde la cirugía se consideraron candidatos para la profilaxis antibiótica. Las indicaciones para la cirugía se basaron en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología vigentes durante el periodo en el que se llevó a cabo el estudio ⁹².

Con el fin de ampliar el grupo de pacientes con MCH y EI, se recurrió a las bases de datos prospectivas de EI de los hospitales participantes para recuperar casos anteriores a enero de 2008. Cuatro de los 27 hospitales participantes disponían de bases de datos locales prospectivas de IE previas a 2008, y se identificaron 11 casos adicionales, 9 de ellos no relacionados con dispositivos (Figura 16).

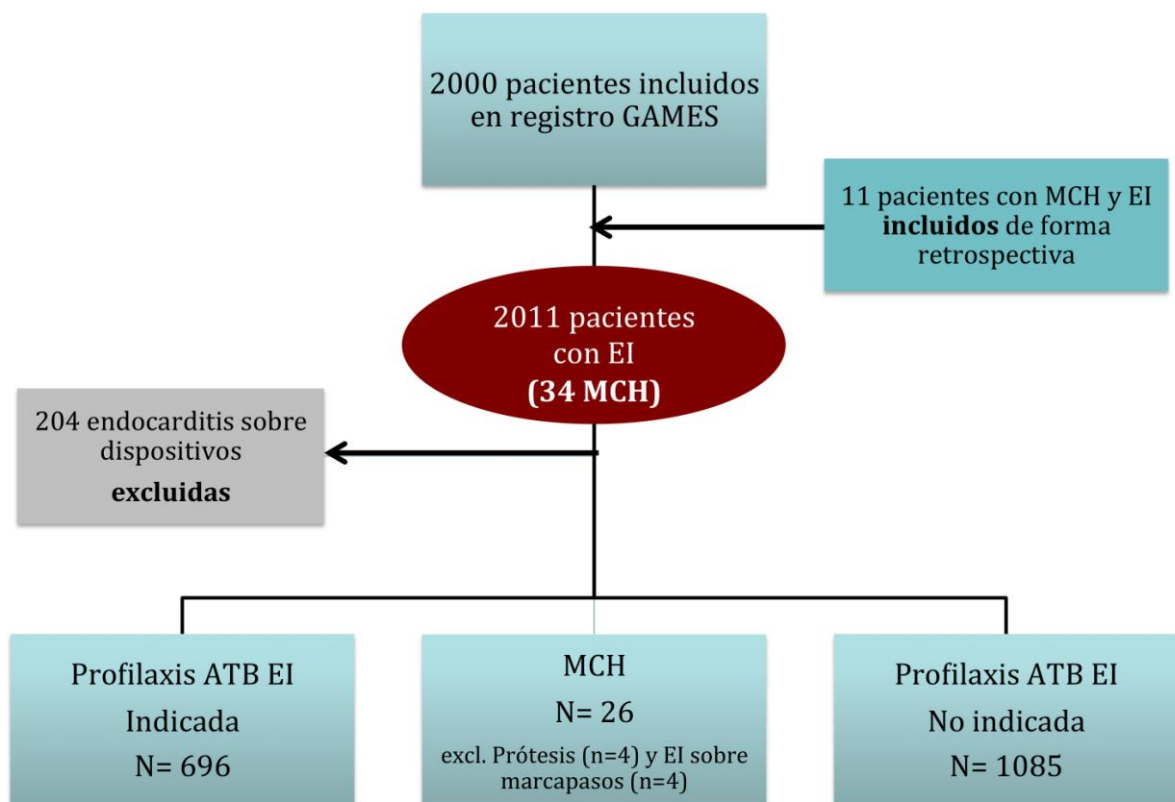
La cohorte final del estudio comprendía a 2.011 individuos con EI y el número total final de pacientes con MCH era 34, incluyendo 4 pacientes con EI relacionada con dispositivo cardíaco implantable y 4 pacientes con EI sobre válvula protésica. Por lo tanto, el número total de EI sobre válvula nativa en pacientes con MCH fue de 26.

Con el fin de realizar el estudio comparativo de los pacientes con EI y MCH frente a grupos de alto o bajo riesgo del resto de la cohorte GAMES, se seleccionaron los pacientes con EI no relacionada con dispositivo cardíaco implantable (n= 1807) y se clasificaron en tres grupos:

- **Grupo 1:** pacientes con MCH con EI sobre válvula nativa (n = 26)
- **Grupo 2:** pacientes con EI e indicación de profilaxis antibiótica (n = 696)
- **Grupo 3:** pacientes con EI sin indicación de profilaxis antibiótica (n = 1085).

Cuatro pacientes con MCH tenían válvulas protésicas y fueron reclasificados en el Grupo 2. El proceso de selección del estudio se muestra en la Figura 16.

Figura 16. Proceso de selección de los pacientes participantes en el estudio a partir del registro GAMES

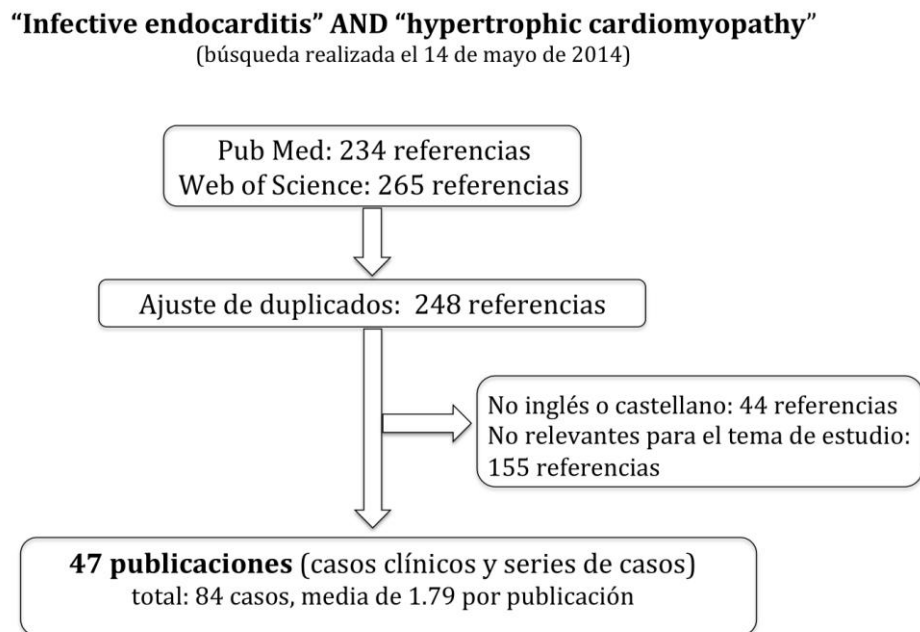


2.3.2 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura para recopilar los casos publicados hasta la fecha de MCH y EI.

Para la selección de estudios, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed y Web of Knowledge con los términos "infective endocarditis" y "hypertrophic cardiomyopathy" en el título y el *abstract* (Figura 17). La última búsqueda se realizó el 1 de mayo de 2014. Los documentos eran elegibles si describían la EI como complicación de la MCH y estaban escritos en lengua inglesa o español.

Figura 17. Proceso de búsqueda bibliográfica sobre endocarditis infecciosa en miocardiopatía hipertrófica



2.3.3 Análisis estadístico

Las variables con distribución normal se expresaron como la media y la desviación estándar (DE), mientras que las variables de distribución no normal fueron descritas con la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

El análisis univariante de comparación de datos entre dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student no pareada para las variables continuas con distribución normal o mediante la prueba de D de Mann-Whitney en el caso de variables con distribución no normal. Se utilizaron ANOVA (análisis de varianza) y prueba de Tukey para comparaciones de más de dos grupos. Para las variables categóricas se utilizaron la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Los análisis de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y se empleó el test de log-rank para la comparación. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales. Todo el análisis estadístico fue realizado con SPSS Statistics (versión 16.0)

2.4 RESULTADOS:

Un total de 2011 pacientes con IE definitiva ($n = 1.653$; 82%) o posible ($N = 358$; 18%) se incluyeron en el estudio. La edad mediana de los pacientes fue de 69 años (IQR 57-76) y el 68% eran varones.

La mortalidad hospitalaria total y la mortalidad al año de seguimiento fue del 27% y del 34%, respectivamente. Las características basales de los pacientes participantes se resumen en la tabla 8.

2.4.1. Endocarditis infecciosa en pacientes con MCH

Entre los 27 hospitales del registro de GAMES se identificaron 34 pacientes con IE y MCH provenientes de 13 centros diferentes. Cuatro de ellos presentaron IE

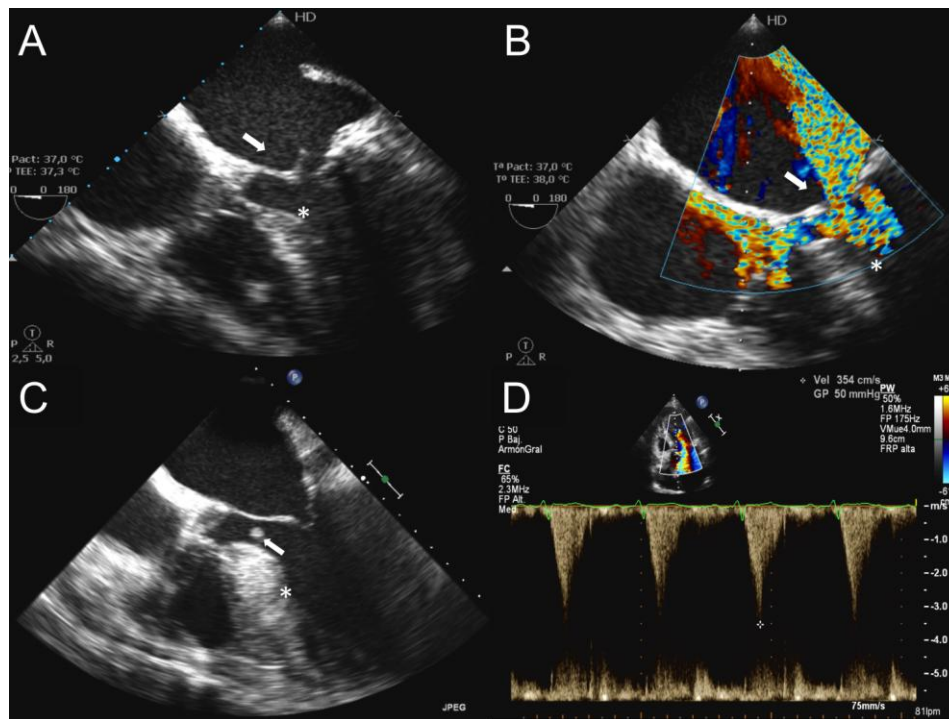
relacionada con dispositivo cardiaco y otros 4 presentaron IE sobre válvula protésica.

La edad mediana fue de 64 (RIQ 57-74), y el 56% de los pacientes eran varones. La distribución de la hipertrofia fue predominantemente concéntrica (38%) y septal asimétrica (29%). La válvula mitral fue la más frecuentemente afectada (n = 24; 71%), tanto en forme de EI mitral aislada (75%) como combinada (25%) (Figura 18). Un total de 19 pacientes presentaba OTSVI (56%).

Las características clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de los pacientes con MCH con EI se muestran en la Tabla 8. Una alta proporción de pacientes presentó un factor predisponente para bacteriemia (n=22; 65%). La cavidad oral fue la principal fuente sospechosa de infección (18% de los pacientes) y las bacterias del género *Streptococcus* se aislaron en un 35% de los casos (Seguidas por *Staphylococcus aureus* en el 23% y *Staphylococcus aureus* coagulasa negativo en el 20%). El 67% de los estreptococos pertenecían al grupo *viridans*, comensales de la cavidad oral. En cuanto a las complicaciones clínicas, 7 pacientes sufrieron un ACV (21%) y 9 pacientes presentaron embolismos periféricos (27%). La mitad de los pacientes fueron sometidos a cirugía (n=17).

Once pacientes (32%) fallecieron antes del alta hospitalaria y la mortalidad global al año de seguimiento fue del 41%. Las causas de muerte se muestran en la tabla 8. La OTSVI no estuvo relacionada con una mayor morbilidad o mortalidad (Figura 19). De hecho, las complicaciones intracardiacas fueron más frecuente en el grupo con MCH no obstructiva (63% vs 21%, p =0,037).

Figura 18. Imágenes ecocardiográficas de dos pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa.



A y B: Endocarditis de la válvula mitral. A: Ecocardiograma transesofágico, vista de 4 cámaras, 0 grados. Se observa una vegetación oscilante de 16 mm en el lado auricular izquierdo de la valva mitral anterior (flecha blanca). Hipertrofia septal de 16 mm (asterisco blanco). B: Ecocardiograma transesofágico, vista de 5 cámaras, 0 grados. Doppler color a través de la válvula mitral con evidencia de regurgitación mitral severa (flecha blanca), así como aceleración de flujo observada en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (asterisco blanco).

C y D: Endocarditis infecciosa que afecta al septo interventricular basal. C: Ecocardiograma transesofágico, vista de 4 cámaras, 0 grados. Se evidencia una vegetación de 8 por 4 mm 20 mm por debajo de la válvula aórtica (flecha blanca). Hipertrofia septal severa con un grosor máximo de pared de 27 mm (asterisco blanco). D: Doppler de onda pulsada en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Gradiente máximo de 50 mmHg y velocidad pico de 3.5 m / s, con el aspecto característico en forma de daga visto en HCM obstructiva.

Reproducido de Domínguez et al ¹²⁰

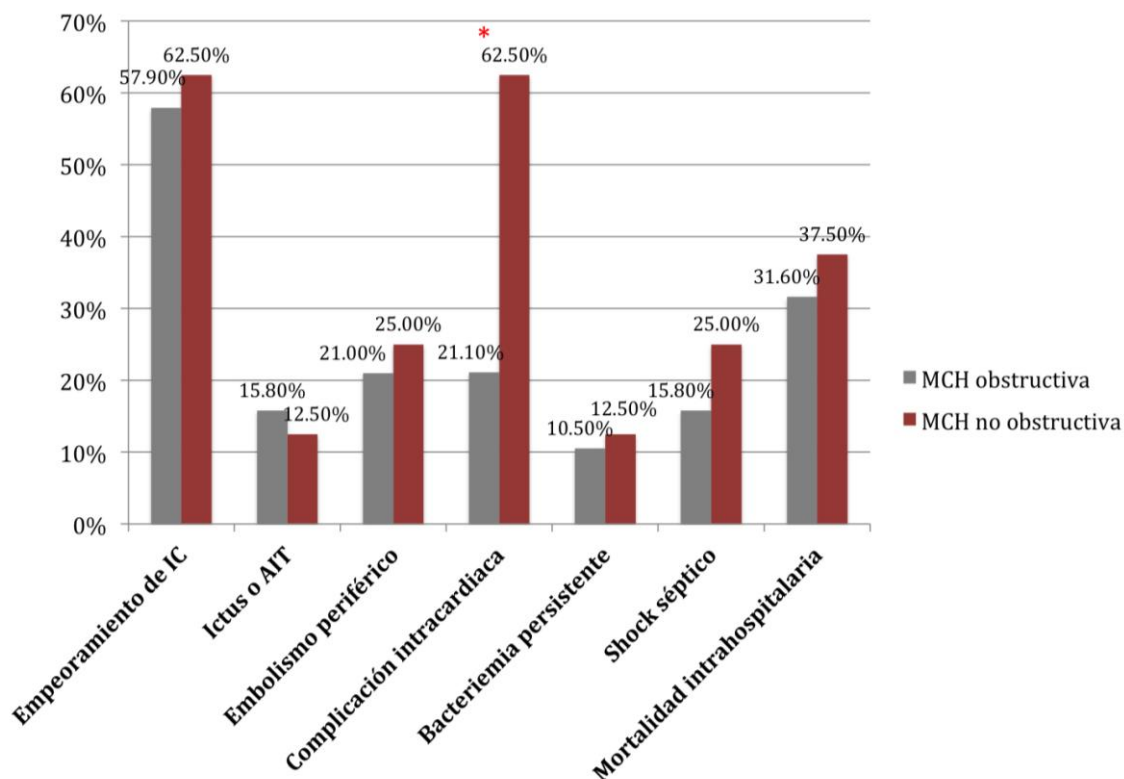
Tabla 8. Características clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de 34 pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa .

Variable	N= 34
Edad del paciente, RIQ (años)	64 (56-75)
Sexo masculino, n (%)	19 (55.9)
Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (%)	19 (55.9)
Grosor máximo de la pared de VI (mm)	18.7±3.8
Hipertrofia concéntrica (%)	13 (38.2)
Hipertrofia septal (%)	10 (29.4)
Movimiento sistólico anterior (%)	12 (29.4)
Diámetro auricular izquierdo (mm)	44.5±11
Localización de la infección, n (%)	
Aórtico	12 (35.3)
Mitral	24 (70.6)
Pulmonar o tricúspide	0 (0)
Nativa	26 (76.5)
Protésica	4 (11.8)
Dispositivo intracardiaco	4 (11.8)
Factor predisponente para la bacteriemia (%)	22 (64.7)
Sospecha de fuente odontológica (%)	6 (17.6)
Agente etiológico (%)	
Staphylococcus aureus	8 (23.5)
Staphylococcus aureus coagulasa negativo	7 (20.6)
Enterococcus spp	2 (5.9)
Streptococcus spp	12 (35.3)
• Grupo viridans	8/12 (66.7)
HACEK	1 (2.9)
Sin etiología	4 (11.8)
Cirugía indicada (%)	27 (79.4)
Cirugía realizada (%)	17 (50)
Mortalidad intrahospitalaria (%)	11 (32.4)
Causa de la muerte (%)	
Insuficiencia cardíaca	3 (33.3)
Disociación electromecánica	2 (20)
Shock séptico	2 (20)
Fallo multiorgánico	1 (10)
Sangrado intracraneal	1 (10)
Encefalopatía anóxica	1 (10)
Mortalidad general a 1 año (%) *	14 (40.6)

RIQ: Rango intercuartílico

Las causas adicionales de muerte durante el seguimiento fueron: 1 debidas a sangrado digestivo y 2 debidas a cáncer colorrectal.

Figura 19. Complicaciones en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y endocarditis infecciosa: MCH frente a no obstructiva. No se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de los eventos, salvo en complicaciones intracardiacas, que son más frecuentes en pacientes sin obstrucción al tracto de salida de VI (*: $p=0.037$)



2.4.2 Revisión de la literatura

De enero de 1961 a mayo de 2014, un total de 84 casos de EI en pacientes con MCH se han descrito en la literatura en un total de 47 publicaciones ^{4,89,90,121-164} (Figura 17). Además, se han publicado tres cartas al editor sobre este tema en dicho período de tiempo ^{91,165,166}. Las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes de resumen en la tabla 9.

La ecocardiografía desempeñó un papel fundamental en el diagnóstico, aunque los hallazgos clínicos y microbiológicos fueron ocasionalmente las únicas herramientas de diagnóstico en los informes de casos más antiguos. De forma general, en los casos publicados ha predominado el sexo masculino (59%) y la

edad media fue de 47,3 (16,3) años. La válvula mitral fue la más frecuentemente afectada, incluyendo infecciones multivalvulares (59%). Contrariamente a lo que se ha descrito en algunas series de casos ⁴, no todas la IE en pacientes con MCH ocurren cuando existe OTSVI. No obstante, su prevalencia fue muy elevada (74%).

El género bacteriano más frecuente fue *Streptococcus spp*, aislado en el 40% de los casos. Un 43% de los casos presentó algún factor predisponente para bacteriemia, y los procedimientos dentales previos a la EI fueron el más frecuente, presente en un 47% de los pacientes. La cirugía se llevó a cabo en el 43% de los pacientes. Sin embargo, los procedimientos quirúrgicos aumentaron significativamente después de 1990, con un 54% de pacientes intervenidos frente a un 27% en el período anterior ($p = 0,04$).

La mortalidad global de los casos de EI en el período 1961 a 2014 fue del 22%. Si se tiene en cuenta el periodo posterior a 1990, la tasa de mortalidad de los casos publicados 1990 fue del 14%, en comparación con el 33% en los casos publicados previamente ($p = 0,05$). Entre 1961 y 2014, los pacientes con OTSVI presentaron una mortalidad del 26%, frente a un 8% en pacientes con MCH no obstructiva ($p = 0,42$).

Tabla 9: Características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de casos de MCH complicada con EI publicados en lengua inglesa y castellana entre 1961 y 2014 (n = 84) ^{4,89,90,121-164}

N	Edad	Sexo	NYHA	Grosor máximo	Patrón hipertrofia	SAM	OTSVI	Gradiente	Válvula afecta	Factor predisponente	Agente infeccioso	Cirugía realizada	Exitus	Año	Autor
1	37	F	D	D	D	D	D	D	D	Procedimiento dental	Streptococcus viridans	D	No	1961	Boiteau et al. ¹²¹
2	23	F	D	D	D	D	D	D	Mitral	Aborto	Streptococcus viridans	D	No	1961	Boiteau et al. ¹²¹
3	29	M	I	D	D	D	Si	30 mmHg	D	D	Streptococcus viridans	No	No	1966	Linhart et al. ¹²²
4	34	M	II	30 mm	Concéntrica	D	Si	40 mmHg	Aórtica	Dermatitis	Negativo	No	Si	1967	Nagle et al. ¹²³
5	39	M	I	39 mm	Septal	D	Si	127 mmHg	Mitral	D	Negativo	No	Si	1968	Vecht et al. ¹²⁴
6	49	F	III	D	D	D	Si	67 mmHg	D	D	Streptococcus	No	Si	1968	Vecht et al. ¹²⁴
7	59	F	II	D	D	D	No	D	D	D	Staphylococcus albus	No	No	1968	Vecht et al. ¹²⁴
8	45	M	II	D	D	D	Si	D	Aórtica	Cateterismo cardíaco	Streptococcus viridans	Si	No	1968	Frank et al. ¹²⁵
9	61	F	II	D	D	D	Si	D	D	D	Streptococcus viridans	Si	No	1968	Frank et al. ¹²⁵
10	43	F	II	D	D	D	Si	D	D	D	D	D	No	1968	Frank et al. ¹²⁵
11	20	F	D	D	D	D	D	D	D	Procedimiento dental	Streptococcus faecalis	D	No	1969	Epstein et al. ¹²⁶
12	39	M	D	D	D	D	D	D	D	Cateterismo cardíaco	Corynebacterium sp	D	No	1969	Epstein et al. ¹²⁶
13	58	M	I	D	D	D	No	D	D	D	Streptococcus viridans	No	No	1971	Cardelia et al. ¹²⁷
14	40	F	I	D	D	D	No	116 mmHg	D	Procedimiento dental	Streptococcus viridans	No	No	1975	Garrido Pintor et al. ¹²⁸
15	43	M	I	25 mm	Concéntrica	D	Si	D	Aórtica y mitral	D	Enterococcus	D	Si	1975	Wang et al. ¹²⁹
16	34	M	I	D	D	D	Si	50 mmHg	Mitral	D	Staphylococcus aureus	Si	No	1977	Huret et al. ¹³⁰
17	60	F	I	D	D	D	D	D	D	Procedimiento dental	Streptococcus mutans	No	No	1977	Robbins et al. ¹³¹
18	61	M	II	D	D	Si	D	D	D	D	Streptococcus mutans	D	No	1977	Robbins et al. ¹³¹
19	53	M	II	D	D	Si	D	D	D	D	Listeria monocytogenes	No	No	1978	Pitcher et al. ¹³²
20	58	F	I	22 mm	Septal	Si	Si	D	Aórtica y TSVI	D	Streptococcus pneumoniae	No	Si	1979	Lejemtel et al. ¹³³

21	66	F	I	D	D	Si	Si	D	Aórtica, mitral y TSVI	D	Enterococcus	Si	Si	1979	Lejemtel et al. ¹³³
22	64	F	II	D	D	D	Si	105 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Staphylococcus aureus	Si	Si	1979	Greenland et al. ¹³⁴
23	63	F	I	20 mm	Septal	Si	Si	D	Mitral	Úlcera varicosa	Staphylococcus aureus	No	Si	1981	Bosch Gil et al. ¹³⁵
24	53	F	III	21 mm	Septal	Si	Si	100 mmHg	Aórtica	D	Streptococcus viridans	Si	Si	1981	Mensa Pueyo et al. ¹³⁶
25	45	M	II	D	D		Si	90 mmHg	D	Miectomy	Streptococcus viridans	No	No	1982	Chagnac et al. ¹³⁷
26	40	M	II	D	D	Si	Si	D	D	D	Streptococcus viridans	No	No	1982	Chagnac et al. ¹³⁷
27	63	F	I	D	D	Si	Si	D	D	D	Enterococcus	No	No	1982	Chagnac et al. ¹³⁷
28	76	M	II	D	D	D	Si	D	Mitral	D	D	No	No	1982	Mtnez Orozco et al. ¹³⁸
29	38	M	I	D	D	D	Si	D	D	D	Actinobacillus	Si	No	1983	Ah Fat et al. ¹³⁹
30	57	M	I	19 mm	D	Si	Si	125 mmHg	Mitral	Dermatitis	Streptococcus viridans	No	No	1983	Ovsyshcher et al. ¹⁴⁰
31	61	M	I	D	Septal	D	D	D	D	Catetismo	Staphylococcus epidermidis	No	Si	1983	Bolivar et al. ¹⁴¹
32	52	M	I	D	D	D	Si	D	Mitral	D	Candida tropicalis	Si	Si	1984	Malouf et al. ¹⁴²
33	70	M	I	D	D	D	Si	70 mmHg	Mitral	D	Streptococcus viridans / Lactobacillus spp	Si	No	1989	Stulz et al. ¹⁴³
34	51	M	D	2.2 (SIV/PP)	Septal	D	D	D	Mitral	D	Streptococcus faecalis	Si	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
35	76	M	D	1.8 (SIV/PP)	D	Si	Si	40 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Streptococcus coagulasa negativo	No	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
36	64	M	D	2.8 (SIV/PP)	Septal	Si	Si	80 mmHg	Aórtica y Mitral	Hemorroidectomía	Streptococcus viridans	No	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
37	48	F	D	2.2 (SIV/PP)	Septal	D	Si	45 mmHg	Mitral	D	Streptococcus mitis	No	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
38	56	F	D	2.3 (SIV/PP)	Septal	Si	Si	30 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Brucella	No	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
39	68	M	D	1.8 (SIV/PP)	Septal	Si	Si	30 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Streptococcus faecalis	Si	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
40	67	F	D	2.3 (SIV/PP)	Septal	Si	Si	80 mmHg	Mitral	Sinovitis	D	No	No	1990	Alessandri et al. ⁸⁹
41	22	F	I	20 mm	Concéntrica	Si	Si	71 mmHg	Mitral	D	D	Si	No	1991	Anguita et al. ¹⁴⁴
42	11	F	I	30 mm	Septal	Si	Si	62 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Streptococcus sanguis	No	D	1992	Chen et al. ¹⁴⁵

43	12	M	II	20 mm	Septal	Si	Si	62 mmHg	Mitral	D	D	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
44	25	M	II	D	Septal	D	No	D	D	D	D	D	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
45	43	M	II	17 mm	Septal	Si	No	26 mmHg	Mitral	D	D	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
46	46	M	D	29 mm	Septal	No	Si	45 mmHg	Mitral	Procedimiento dental	Cardiobacterium hominis	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
47	63	M	III	32 mm	Septal	Si	Si	85 mmHg	Mitral	Procedimiento dental	D	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
48	64	M	II	26 mm	Septal	No	No	5 mmHg	Mitral	Cateterismo cardíaco	Enterococcus	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
49	71	M	II	D	Septal	Si	No	D	Mitral	D	Streptococcus (alfa hemolítico)	Si	Si	1992	Roberts et al. ⁹⁰
50	51	M	I	20 mm	Septal	Si	No	D	Aórtica	D	D	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
51	52	F	II	26 mm	Septal	No	Si	78 mmHg	Aórtica	D	D	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
52	54	F	I	24 mm	Septal	No	Si	70 mmHg	Aórtica	Cateterismo cardíaco	Streptococcus (alfa hemolítico)	Si	No	1992	Roberts et al. ⁹⁰
53	58	M	II	D	Septal	No	Si	140 mmHg	Aórtica y Mitral	Abuso drogas vía parenteral	Streptococcus (alfa hemolítico)	Si	Si	1992	Roberts et al. ⁹⁰
54	29	F	I	D	D	D	Si	D	D	Procedimiento dental	Gemella morbillorum	Si	No	1994	Kerr et al. ¹⁴⁶
55	30	M	I	D	D	Si	Si	D	D	D	Neisseria elongata	No	No	1998	Hofstad et al. ¹⁴⁷
56	52	M	I	22 mm	D	D	Si	D	Mitral	D	D	No	No	1999	Spirito et al. ⁴
57	23	M	II	30 mm	D	D	Si	D	Mitral	Abuso drogas vía parenteral	D	No	Si	1999	Spirito et al. ⁴
58	26	M	III	27 mm	D	D	Si	D	Mitral	Procedimiento dental	Streptococcus sanguis	Si	No	1999	Spirito et al. ⁴
59	31	F	IV	17 mm	D	D	Si	D	Aórtica y Mitral	Procedimiento dental	Staphylococcus aureus	Si	No	1999	Spirito et al. ⁴
60	38	M	III	26 mm	D	D	Si	D	Mitral	Procedimiento dental	Enterococcus faecalis	No	No	1999	Spirito et al. ⁴
61	49	M	IV	20 mm	D	D	Si	D	Mitral	Procedimiento dental	D	Si	No	1999	Spirito et al. ⁴
62	42	M	II	26 mm	D	D	Si	D	Aórtica y Mitral	D	Staphylococcus epidermidis	No	No	1999	Spirito et al. ⁴
63	48	F	II	28 mm	D	D	Si	D	Mitral	D	Streptococcus viridans	No	No	1999	Spirito et al. ⁴
64	16	M	III	17 mm	D	D	Si	D	Aórtica y Mitral	D	Staphylococcus aureus	Si	No	1999	Spirito et al. ⁴
65	62	F	II	26 mm	D	D	Si	D	Mitral	D	D	No	No	1999	Spirito et al. ⁴

66	59	M	D	D	Septal	Si	Si	50 mmHg	Mitral	D	Staphylococcus epidermidis	Si	No	2002	Decastro et al. ¹⁴⁸
67	42	M	D	D	D	Si	Si	65 mmHg	Aórtica y Mitral	Procedimiento dental	Staphylococcus epidermidis	Si	No	2002	Decastro et al. ¹⁴⁸
68	35	F	D	D	D	Si	Si	80 mmHg	Aórtica	D	Staphylococcus aureus	No	Si	2002	Decastro et al. ¹⁴⁸
69	27	M	I	24 mm	Septal	Si	Si	36 mmHg	Mitral	Procedimiento dental	Staphylococcus aureus	Si	No	2002	Morgan-Hughes et al. ¹⁴⁹
70	29	M	I	D	D	Si	Si	100 mmHg	Mitral	D	Streptococcus viridans	Si	D	2004	Inoue et al. ¹⁵⁰
71	27	F	I	21 mm	Septal	D	No		Apical septum	Abuso drogas vía parenteral	Listeria monocytogenes	No	No	2006	Bosch et al. ¹⁵¹
72	46	F	I	32 mm	Septal	Si	Si	45 mmHg	Aórtica y septum	D	Streptococcus viridans	Si	No	2006	Pachirat et al. ¹⁵²
73	43	M	I	18 mm	Septal	Si	Si	64 mmHg	Mitral	Suboptimal oral health	Streptococcus viridans	Si	No	2006	Louahabi et al. ¹⁵³
74	53	M	D	D	D	D	No		Mitral	D	Staphylococcus hominis	No	No	2007	Cunha et al. ¹⁵⁴
75	75	F	II	D	Septal	Si	Si	50 mmHg	Mitral y septum	Septal ablation	D	No	Si	2008	Zemanek et al. ¹⁵⁵
76	52	F	D	14 mm	D	D	No	20.4 mmHg	Aórtica y Mitral	D	Streptococcus viridans	Si	No	2009	Yuan et al. ¹⁵⁶
77	74	F	II	D	D	D	Si		Mitral	D	Candida kefyr	No	No	2010	Chopra et al. ¹⁵⁷
78	75	F	IV	D	Septal	D	Si	80 mmHg	Mitral y septum	Septal ablación	D	No	Si	2010	Curiel Balsera et al. ¹⁵⁸
79	31	M	I	D	Septal	D	Si		Septum y TSVI	Abuso drogas vía parenteral	Staphylococcus aureus	No	Si	2010	Fyfe et al. ¹⁵⁹
80	52	M	III	16 mm	Septal	Si	Si	108 mmHg	Septum	Absceso dental y ablación septal	Staphylococcus aureus	No	No	2011	Liang et al. ¹⁶⁰
81	59	M	I	D	D	D	Si	35 mmHg	Mitral	Procedimiento dental	Actinobacillus endocarditis	Si	No	2012	Jorge et al. ¹⁶¹
82	62	M	I	18 mm	Concéntrica	Si	Si	58 mmHg	Aórtica y Mitral	Cateterismo	Negativo	Si		2012	Katayama et al. ¹⁶²
83	17	F	I	22 mm	Septal	D	No	100 mmHg	Aórtica	Procedimiento dental	Streptococcus sanguis-gordonii	No	No	2013	Noel et al. ¹⁶³
84	37	F	D	17 mm	Septal	Si	Si	130 mmHg	Mitral	Procedimiento dental	Negativo	No	Si	2013	Guler et al. ¹⁶⁴

D: Desconocido, PP: Pared posterior, SIV: Septo interventricular TSVI: Tracto de salida de ventrículo izquierdo

2.4.3 EI en pacientes con MCH en comparación con IE en pacientes con/sin indicación de profilaxis antibiótica.

Un total de 1807 pacientes no portadores de dispositivos intracardiacos (67% hombres, edad media 68 años [RIQ 56-76]) presentaron EI definitiva (n = 1.505, 83%) o posible (n = 302, 17%). La mortalidad hospitalaria fue del 29% y la mortalidad tras un año de seguimiento fue del 36%.

Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 10.

Tabla 10 Características basales de la cohorte completa de pacientes con endocarditis infecciosa incluidos en el estudio (n = 1807)

Variable	N= 1807
Edad del paciente, RIQ (años)	68 (56 - 76)
Sexo masculino, n (%)	1213 (67.1)
Comorbilidades	
Tasa de comorbilidad de Charlson ajustada por edad, media (DE)	4.54 (2,6)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	441 (24.4)
Diabetes mellitus, n (%)	479 (26.5)
Cáncer, n (%)	298 (16.5)
Enfermedad neurológica, n (%)	120 (6.6)
Condiciones predisponentes, n (%)	
Enfermedad valvular preexistente	831 (46.0)
Enfermedad cardíaca congénita	103 (5.7)
Anterior endocarditis	144 (8.0)
Abuso de drogas intravenosas	55 (3.0)
Ecocardiogramas realizados, n (%)	
ETT	1685 (93.2)
ETE	1373 (76.0)
Localización de la infección, n (%)	
Aórtica	943 (52.3)
Mitral	885 (49)
Pulmonar	28 (1.5)
Tricúspide	97 (5.4)
Nativa	1246 (69.0)
Protésica	559 (31)

DE: Desviación estándar, ETE: Ecocardiograma transesofágico, ETT: Ecocardiograma transtorácico, RIQ: Rango intercuartílico.

2.4.3.1 Grupo MCH (Grupo 1) vs Grupo con indicación de profilaxis (Grupo 2)

No se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad, fracción de eyección u otras características basales entre el grupo de pacientes con IE y MCH (Grupo 1, n=26) y los sujetos con IE e indicación de profilaxis antibiótica (Grupo 2, n = 696). Sin embargo, los pacientes del grupo 1 presentaron una mayor incidencia de IE mitral (85% vs 42%; $p<0,01$), así como una mayor proporción de insuficiencia mitral e insuficiencia cardiaca al diagnóstico (Tabla 11).

Entre los pacientes del grupo 1 se encontró más frecuentemente un factor predisponente para bacteriemia que en los pacientes del grupo 2 (62% vs 40%; $p:0.028$). Más específicamente, entre los pacientes con MCH se encontró una mayor proporción de casos con un origen dental de la EI (23% vs 6%; $p=0.002$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a antecedentes de procedimientos genitourinarios (0% vs 3,5%, $p = 0,36$), dermatológicos (9,1% vs 4,4%, $p = 0,32$), vasculares (19,2% vs 16,1%, $p = 0,68$), gastrointestinales (11,5% vs 6,1% $p = 0,26$) o respiratorios (0% frente a 0,6%, $p = 0,27$).

El principal agente etiológico de EI en los pacientes con MCH fue *Streptococcus*, con una incidencia significativamente mayor que en grupo 2 (39% vs 22%, $P < 0,05$) (Tabla 11). No se encontraron diferencias entre la incidencia de EI por otros agentes bacterianos comunes tales como *Staphylococcus* y *Enterococcus*. La proporción de pacientes con indicación de cirugía atendiendo a las guías de EI⁵⁴ fue similar en ambos grupos, pero un porcentaje mayor de pacientes requirió cirugía debido a insuficiencia cardíaca en el grupo 1 (82% vs 42%, $P = 0,01$).

Asimismo, la indicación quirúrgica por sepsis persistente fue más frecuente en el grupo 1 (27% vs 8%, $p = 0,03$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la mortalidad intrahospitalaria y a la mortalidad a un año de seguimiento (Tabla 11).

Tabla 11: Características clínicas y eventos de pacientes con endocarditis infecciosa y miocardiopatía hipertrófica (Grupo 1) en comparación con pacientes con endocarditis infecciosa con indicación de profilaxis (Grupo2)

	MCH (n=26)	EI con indicación de profilaxis (n=696)	p
Edad media (RIQ)	63.5 (56.0 - 77.7)	69 (57.2 - 76.0)	0.57
Sexo masculino (%)	14 (53.8)	469 (67.5)	0.15
Válvula afectada (%)			
Aórtica	9 (3.6)	438 (62.9)	<0.01
Mitral	22 (84.6)	864 (41.5)	<0.01
Pulmonar	0	12 (1.7)	0.51
Tricúspide	0	21 (3.0)	0.38
Válvula nativa	26 (100.0)	158 (22.7)	<0.01
Válvula protésica	0 (0)	559 (80.3)	<0.01
Antecedentes médicos (%)			
Enfermedad de la arteria coronaria	3 (11.5)	198 (28.5)	0.09
Fibrilación auricular	6 (23.1)	262 (37.6)	0.24
Insuficiencia cardíaca previa	26 (100.0)	279 (40.1)	<0.01
Diabetes mellitus	8 (30.8)	168 (24.1)	0.44
Hipertensión	19 (73.1)	382 (54.9)	0.18
Hiperlipidemia	9 (34.6)	259 (37.2)	0.61
Regurgitación mitral previa	16 (61.5)	214 (30.9)	<0.01
Sospecha de factor predisponente (%)	16 (61.5)	278 (40.1)	0.03
Dental	5 (22.7)	41 (6.0)	<0.01
Genitourinario	0	25 (3.5)	0.36
Cutáneo	2 (9.1)	30 (4.4)	0.30
Vascular	5 (19.2)	112 (16.1)	0.68
Gastrointestinal	3 (11.5)	42 (6.1)	0.26
Respiratorio	0	4 (0.6)	0.70
Otros	1 (3.8)	31 (4.5)	0.27
Etiología (%)			
Staphylococcus coagulasa negativo	5 (19.2)	175 (25.1)	0.49
Staphylococcus aureus	7 (26.9)	103 (14.8)	0.09
Enterococcus spp	1 (3.8)	100 (14.4)	0.13
Streptococcus spp	10 (38.5)	152 (21.8)	0.05
• Streptococcus grupo viridans	7 (26.9)	82 (11.7)	0.05
Otros	1 (3.9)	103 (14.8)	0.12
Hemocultivos negativos	2 (7.7)	63 (9.1)	0.81
Cirugía (%)			
Indicada	19 (73.1)	452 (65.3)	0.34
Realizada	11 (42.0)	309 (44.4)	0.88
Indicaciones de cirugías realizadas (%)			
Insuficiencia cardíaca	9 (81.8)	131 (42.4)	0.01
Invasión miocárdica	3 (27.3)	78 (25.2)	0.85
IE recurrencia	0	12 (1.9)	0.54
Embolia sistémica	2 (18.2)	18 (5.8)	0.09
Disfunción protésica temprana de la válvula	0	81 (26.2)	0.05
Disfunción protésica tardía de la válvula	0	76 (24.6)	0.06

Regurgitación severa de la válvula	6 (54.5)	128 (41.4)	0.39
Sepsis persistente	3 (27.3)	30 (7.8)	0.03
Germen agresivo	3 (27.3)	56 (18.1)	0.44
Otros	2 (18.2)	45 (14.6)	0.74
Mortalidad (%)			
Mortalidad intrahospitalaria	8 (30.8)	214 (30.7)	0.998
Mortalidad relacionada con EI en el seguimiento	0	17 (2.4)	0.474
Mortalidad no relacionada con EI en el seguim.	3 (11.5)	21 (3.0)	0.001
Mortalidad total a un año	11 (42.3)	252 (36.2)	0.526

EI: Endocarditis infecciosa , MCH: Miocardiopatía hipertrófica, RIQ: Rango intercuartílico

2.4.3.2 Grupo MCH (Grupo 1) vs Grupo sin indicación de profilaxis (Grupo 3).

La edad, distribución por sexos, factores de riesgo cardiovascular y función ventricular fueron similares entre ambos grupos (Tabla 12). Sin embargo, la IE mitral fue significativamente más frecuente en el grupo 1 (85% vs 53%, $p = 0,001$). Al igual que ocurrió en la comparación con el grupo 2, la sospecha de un origen dental de la bacteriemia fue mayor en los pacientes con MCH (23% vs 8%, $p = 0,009$). No obstante, no hubo diferencias en cuanto a otros procedimientos previos, incluyendo genitourinarios (0% vs 7%, $p = 0,2$), dermatológicos (9,1% vs 7,4%, $p = 0,77$), vasculares (19,2% vs 16,8%, $p = 0,74$), gastrointestinales (11,5% vs 8,4%, $p = 0,57$) o respiratorios (0% vs 1,6%, $p = 0,52$). Entre los pacientes del grupo 1, se observó una mayor proporción de cirugías llevadas a cabo por infección no controlada (27% vs 7%, $p = 0,016$). Sin embargo, en este caso los agentes infecciosos fueron similares en ambos grupos.

La mortalidad por IE durante la estancia hospitalaria o el seguimiento de 1 año no difirió entre ambos grupos, pero la mortalidad por otras causas fue mayor en el grupo de pacientes con MCH (Tabla 11).

Tabla 12: Características clínicas y eventos de pacientes con endocarditis infecciosa y miocardiopatía hipertrófica (Grupo 1) en comparación con pacientes con endocarditis infecciosa sin indicación de profilaxis (Grupo 3)

	MCH (n=26)	EI sin indicación de profilaxis (n=1085)	p
Edad media (RIQ)	63.5 (56.0 - 77.7)	68 (55.0 - 77.0)	0.728
Sexo masculino (%)	14 (53.8)	730 (67.4)	0.233
Válvula afectada			
Aórtica	9 (34.6)	496 (45.7)	0.337
Mitral	22 (84.6)	574 (52.9)	0.001
Pulmonar	0	16 (1.5)	0.533
Tricúspide	0	76 (7.0)	0.162
Válvula nativa	26 (100.0)	1085 (100)	-
Válvula protésica	0 (0)	0 (0)	-
Antecedentes médicos (%)			
Enfermedad de la arteria coronaria	3 (11.5)	185 (18.3)	0.651
Fibrilación auricular	6 (23.1)	177 (16.3)	0.333
Insuficiencia cardíaca previa	26 (100.0)	228 (21)	<0.01
Diabetes mellitus	8 (30.8)	303 (28.0)	0.942
Hipertensión	19 (73.1)	561 (51.8)	0.094
Hiperlipidemia	9 (34.6)	313 (28.9)	0.617
Regurgitación mitral previa	16 (61.5)	283 (26.3)	<0.01
Sospecha de factor predisponente (%)	16 (61.5)	542 (50.1)	0.247
Dental	5 (22.7)	80 (7.5)	0.009
Genitourinario	0	74 (7.0)	0.2
Cutáneo	2 (9.1)	79 (7.4)	0.772
Vascular	5 (19.2)	182 (16.8)	0.741
Gastrointestinal	3 (11.5)	91 (8.4)	0.568
Respiratorio	0	17 (1.6)	0.520
Otros	1 (3.8)	58 (5.3)	0.736
Etiología (%)			
Staphylococcus coagulasa negativo	5 (19.2)	97 (8.9)	0.232
Staphylococcus aureus	7 (26.9)	290 (26.7)	0.982
Enterococcus spp	1 (3.8)	154 (14.2)	0.132
Streptococcus spp	10 (38.5)	323 (29.8)	0.268
• Streptococcus grupo viridans	7 (26.9)	187 (17.2)	0.347
Otros	1 (3.9)	122 (11.3)	0.235
Hemocultivos negativos	2 (7.7)	99 (9.1)	0.848
Cirugía (%)			
Indicada	19 (73.1)	668 (61.8)	0.371
Realizada	11 (42.3)	449 (41.4)	0.925
Indicación de cirugías realizadas (%)			
Insuficiencia cardíaca	9 (81.8)	255 (57.8)	0.102
Invasión miocárdica	3 (27.3)	68 (15.3)	0.280
IE recurrencia	2 (18.2)	40 (9)	0.299
Embolia sistémica	6 (54.5)	233 (52.2)	0.880
Regurgitación severa de la válvula	6 (54.5)	233 (52.2)	0.880
Sepsis persistente	3 (27.3)	33 (7.4)	0.016
Germen agresivo	3 (27.3)	99 (22.3)	0.696

Otros	2 (18.2)	56 (12.6)	0.743
Mortalidad (%)			
Mortalidad intrahospitalaria	8 (30.8)	298 (27.5)	0.709
Mortalidad relacionada con EI en el seguimiento	0	24 (2.2)	0.523
Mortalidad no relacionada con EI en el seguim.	3 (11.5)	56 (5.1)	0.016
Mortalidad total a un año	6 (54.5)	233 (52.2)	0.880

EI: Endocarditis infecciosa , MCH: Miocardiopatía hipertrófica, RIQ: Rango intercuartílico, Seguim: seguimiento.

2.5 DISCUSIÓN

La EI en pacientes con MCH es una complicación asociada con alta morbilidad y mortalidad ⁸⁹. La información disponible se limita a casos clínicos aislados o pequeñas series de pacientes ^{4,89,90,121-164}. Por otra parte, existe controversia sobre la indicación de profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales para prevenir EI en este grupo de pacientes ⁹¹.

El presente estudio incluye la cohorte más grande de pacientes con MCH y EI reportada hasta la fecha y proporciona una visión actualizada de esta complicación a través de la colaboración entre distintos centros hospitalarios españoles. Por otro lado, la comparación de las características clínicas de los pacientes con MCH y EI sobre válvula nativa con los hallazgos de 1.781 pacientes con EI clasificados según su indicación para profilaxis antibiótica proporciona información importante sobre la potencial utilidad de esta herramienta preventiva en individuos con MCH.

2.5.1 Características clínicas de pacientes con MCH y EI.

La válvula mitral fue la más afectada en nuestro estudio (71%), lo cual es consistente con descripciones previas en la literatura. Las valvas mitrales elongadas observadas en los pacientes con MCH ¹⁶⁷ y el flujo turbulento presente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo en hasta dos tercios de los pacientes favorecen la erosión del endocardio y consecuentemente el asentamiento de gérmenes dando lugar a EI. Curiosamente, encontramos que hasta un 44% de los

pacientes con MCH desarrollaron IE sin OTSVI, lo que contrasta con algunos estudios previos en los que todos los pacientes presentaban MCH obstructiva⁴. Además, no se encontraron diferencias clínicas entre los pacientes con MCH y EI con o sin obstrucción.

Con respecto a los factores predisponentes para EI, encontramos una mayor prevalencia de fuentes sospechosas de bacteriemia en pacientes con MCH en comparación con los pacientes con y sin indicación del profilaxis antibiótica. Las series de casos publicadas en la literatura también describen factores predisponentes en una alta proporción de pacientes con MCH que desarrollaron EI como se muestra en la Tabla 9. Se podría haber esperado que los pacientes con MCH tendrían una mayor prevalencia de fuentes sospechosas de bacteriemia que los pacientes con indicación de profilaxis, pero también se observaron diferencias significativas cuando se compararon los pacientes con MCH con los pacientes sin indicación profilaxis en relación a los procedimientos dentales previos al cuadro de EI. Por lo tanto, los pacientes con MCH podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar EI después de la propagación hematógena de bacterias de la cavidad oral que la población general.

Además, la sepsis persistente fue más común entre los pacientes con MCH en comparación con los otros dos grupos. Teniendo en cuenta la anatomía de la MCH, estos pacientes suelen presentar presiones intracardíacas aumentadas y elongación de valvas mitrales que favorecen la erosión endocárdica mantenida y el asentamiento de microorganismos en las válvulas cardiacas.. Por lo tanto, la IE en MCH podría conllevar un mayor riesgo de desarrollar sepsis persistente.

El género *Streptococcus*, específicamente el grupo viridans, fue el más frecuentemente aislado en nuestra cohorte de EI en pacientes con MCH junto con el *Staphylococcus Aureus*. Del mismo modo, se encuentra presente en casi el 40% de los casos publicados previamente ^{4,89,90,121-164} . Teniendo en cuenta que este género es el más prevalente en la cavidad oral ¹⁶⁸ y que actualmente no se recomienda la profilaxis antibiótica para los pacientes con MCH, encontramos que estos microorganismos fueron más frecuentes en EI sobre válvula nativa en MCH

en comparación con el grupo de pacientes con indicación de profilaxis. Con respecto al grupo de pacientes sin indicación para profilaxis antibiótica, la incidencia de EI estreptocócica fue similar pero los pacientes con MCH presentaron una mayor morbilidad.

Aunque el 79% de los pacientes con MCH presentaba indicación quirúrgica, sólo el 50% fue finalmente intervenido. Este porcentaje es similar a lo que se refleja en la literatura de 1961 a 2014, pero menor si se consideran casos más recientes (Tabla 9). Una posible explicación a este considerable porcentaje de cirugías indicadas no realizadas es el mayor riesgo quirúrgico de los pacientes con MCH, que son hemodinámicamente más difíciles de manejar para cirujanos y anestesistas. Por otro lado, se debe tener en cuenta que nuestra cohorte incluye pacientes con MCH de 13 hospitales diferentes con distintos niveles de complejidad.

La mortalidad global en la revisión de la literatura para el periodo 1961-2014 fue del 22%. Ésta es sorprendentemente menor que la observada en nuestra serie, que asciende al 32% durante el ingreso hospitalario y al 41% al año de seguimiento. Una posible explicación para esta diferencia es que los casos publicados describen principalmente la mortalidad intrahospitalaria. Además, teniendo en cuenta que gran parte de la información de la literatura proviene de casos clínicos aislados (Tabla 9), podría existir un sesgo de publicación dado que es menos probable que se comuniquen casos con una mala evolución. Asimismo, nuestra serie refleja los resultados de un registro prospectivo a nivel nacional que incluye centros no especializados.

Por lo tanto, consideramos que los datos de mortalidad de la EI en pacientes con MCH en el “mundo real” serán probablemente más similares a los encontrados en nuestro estudio.

Aunque la EI es una complicación poco frecuente en MCH⁴, este grupo de pacientes presenta de 18 a 28 veces más riesgo de desarrollar EI que la población general IE. Si se tiene en cuenta sólo la MCH obstructiva, el riesgo es de 48 a 80 veces mayor,

con una incidencia anual estimada de entre 1,4 y 3,8 casos por 1000 ⁴frente a 5,0-7,9 casos por 100.000 en la población general ⁵⁸.

Por otra parte, la EI en pacientes con MCH conlleva un mal pronóstico ^{4,89}. En nuestra cohorte, la mortalidad intrahospitalaria fue casi idéntica a la del grupo de pacientes con indicación de profilaxis antibiótica (30,8% vs 30,7%, $p = 0,98$), lo que es de esperar asumiendo que ambos grupos de pacientes presentan una cardiopatía de base. Curiosamente, cuando comparamos a los pacientes con MCH con el grupo de pacientes sin indicación de profilaxis antibiótica no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad intrahospitalaria, aunque sí se evidenció una ligera diferencia numérica (30,8% vs 27,5%, $p = 0,7$).

2.5.2 MCH e indicación de profilaxis antibiótica para prevenir EI.

Desde 2007, la AHA no recomienda la profilaxis antibiótica para prevenir EI en pacientes con MCH ⁷¹, ya que se consideró que esta entidad clínica no presentaba alto riesgo de EI pese a que los datos en la literatura fueran muy limitados. Algunos estudios indican que es más probable que la EI resulte de bacteriemias de bajo grado generadas en actividades cotidianas como el cepillado de dientes que tras procedimientos dentales, gastrointestinales o genitourinarios ¹⁶⁹. Sin embargo, estudios con animales han demostrado la eficacia de los antibióticos en la prevención de EI estreptocócica tras la inoculación de bacterias⁶⁷.

En nuestro estudio, los pacientes con MCH presentaron una mayor proporción de procedimientos invasivos previos como posible factor predisponente a la EI que el grupo de pacientes que presumiblemente recibió el profilaxis antibiótica, pero el porcentaje fue similar al compararlos con el grupo de pacientes que no presentaba indicación de profilaxis antibiótica. Al considerar sólo los procedimientos dentales, éstos fueron significativamente más frecuentes en el grupo de EI en pacientes con MCH frente a los otros dos grupos. Además, la EI estreptocócica fue más prevalente tanto en el grupo de MCH como en el grupo sin indicación de profilaxis antibiótica frente al grupo de pacientes con indicación de profilaxis antibiótica. Al seleccionar

la población de pacientes con estreptococos del grupo viridans, se mantenía dicha diferencia. Estos datos apoyan la hipótesis de que la profilaxis antibiótica pueda tener algún efecto en la prevención de EI causada por bacterias de origen dental . Asimismo, estudios recientes con datos del Reino Unido y EEUU han mostrado un aumento significativo de EI global y EI estreptocócica, respectivamente, desde que se restringieron las indicaciones de profilaxis antibiótica ^{75,77}.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, junto con el hecho de que el *shock* anafiláctico secundario a la profilaxis ocurre muy raramente (15-25 individuos por cada 1 millón de pacientes que reciben una dosis de penicilina) ⁷⁴ y que nunca se han reportado muertes en pacientes con MCH que hayan recibido profilaxis ⁹¹, parece apropiado reconsiderar el riesgo-beneficio de la profilaxis para EI en MCH, al menos antes de procedimientos dentales.

2.6 LIMITACIONES

El registro de EI del grupo GAMES no fue específicamente diseñado para abordar algunas de los aspectos analizados en nuestro estudio. En, particular, se desconoce si los pacientes con EI habían recibido profilaxis antibiótica antes de los procedimientos invasivos previos a la EI. Por tanto, no se sabe exactamente qué pacientes recibieron antibiótico y los grupos de este estudio fueron diseñados atendiendo a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica y no en base a haber recibido antibioterapia profiláctica. Por otra parte, 9 casos de MCH sobre válvula nativa incluidos en el estudio corresponden a antes de 2008, cuando la indicación de profilaxis para prevenir EI en MCH aún no había sido eliminada de las guías.

Dado que sólo se han incluido pacientes con diagnóstico de EI, se desconoce el numero total de pacientes con MCH en la población de los centros participantes y no podemos proporcionar datos de incidencias o prevalencia en este trabajo. Sin embargo, este estudio proporciona la mayor cohorte de EI en pacientes con MCH reportados hasta la fecha.

Capítulo 3

UTILIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

CAPÍTULO 3: UTILIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

3.1 OBJETIVOS:

1. Describir el patrón de uso, el perfil clínico, los eventos tromboembólicos y las hemorragias en pacientes con MCH y FA tratados con NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixaban) en comparación con una cohorte histórica de pacientes tratados con un AVK
2. Evaluar la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento de los pacientes con MCH en NACO en comparación con los que reciben un AVK.

3.2 HIPÓTESIS:

Los utilización de NACO en pacientes con miocardiopatía hipertrófica es segura y los pacientes presentan una mayor satisfacción con el tratamiento que aquellos tratados con AVK.

3.4 MATERIAL Y MÉTODOS:

3.4.1 Diseño del estudio

Se emplearon datos de una cohorte longitudinal retrospectiva y multicéntrica. El estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis o la interpretación de los resultados. Fernando Domínguez y Pablo García-Pavía tuvieron acceso a todos los datos y los autores de cada centro participante garantizan la integridad de los datos de su institución.

3.4.2 Población de estudio y centros participantes

La cohorte de estudio consistió en todos los pacientes consecutivos con MCH y FA no valvular tratados con NACO desde la fecha en que se comercializaron en España (enero de 2011) hasta febrero de 2016, seguidos en 9 unidades de cardiopatías familiares de hospitales españoles:

- (i) Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid
- (ii) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
- (iii) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
- (iv) Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga
- (v) Hospital Son Llatzer, Mallorca
- (vi) Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
- (vii) Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona
- (viii) Hospital General Universitario, Alicante
- (ix) Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Se definió MCH como aquella hipertrofia ventricular izquierda con un espesor de pared máximo mayor a 15 mm y no explicado únicamente por condiciones de carga anormales (hipertensión arterial, estenosis aórtica) ¹. En caso de familiares de primer grado del caso índice, se estableció el diagnóstico con grosores de ≥ 13 mm (3) ¹. La FA no valvular se definió como FA en ausencia de enfermedad valvular reumática o válvulas cardíaca mecánicas ¹⁰¹.

El grupo comparativo consistió en una cohorte histórica que comprendía a todos los pacientes con MCH y FA tratados con AVK durante el período de abril de 1980 a octubre de 2014 en tres de los centros participantes: (i) Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, (ii) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, y (iii) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Algunos pacientes de esta cohorte se han incluido en estudios publicados recientemente, incluyendo el análisis de predictores de la aparición de FA y accidente cerebrovascular en MCH ^{20,170}. Para evitar un sesgo de selección en cuanto al fármaco prescrito, se identificó

el subgrupo de pacientes que habían iniciado el tratamiento con AVK antes de que los NACO estuvieran comercialmente disponibles.

Sólo se estudiaron pacientes adultos (≥ 18 años de edad). Los pacientes en tratamiento con NACO o AVK fueron identificados a partir de bases de datos pre existentes en cada unidad participante. Los datos clínicos, tratamientos y eventos de los pacientes se obtuvieron de sus registros clínicos.

3.4.3 Definición de eventos clínicos

Se definió accidente cardiovascular (ACV) como un déficit neurológico focal de inicio súbito de más de 24 horas de duración y causado por isquemia. Un déficit neurológico focal de duración menor a 24 h fue considerado accidente isquémico transitorio (AIT). Se consideró embolia periférica una oclusión vascular aguda de una extremidad u órgano, documentada mediante pruebas de imagen, cirugía o autopsia. El compuesto de ACV, AIT y embolismo periférico (EP) se definió como evento tromboembólico. Se consideró sangrado mayor o clínicamente relevante a una disminución en la cifra de hemoglobina de al menos 2 g/dL y/o una hemorragia que motivó una visita no programada a un centro sanitario o una interrupción temporal de la terapia anticoagulante ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

3.4.5 Calidad de vida y satisfacción con la terapia anticoagulante

La calidad de vida fue evaluada con el cuestionario SF-36 v2 sobre salud y bienestar (Anexo 1) y la satisfacción con la terapia anticoagulante se valoró con el cuestionario SAFUCA (Satisfacción con la Atención Médica en Pacientes con Fibrilación Auricular). (Anexo 2)

Cada una de las diez secciones del SF-36 se puntuó en una escala de 0-100. La puntuación máxima de 100 se alcanza cuando no se informa de ninguna discapacidad. Respecto al cuestionario SAFUCA, una puntuación máxima de 100 implica total satisfacción en cada uno de los aspectos abordados. Estos

cuestionarios son ampliamente utilizados en investigación clínica y están validados en diversas enfermedades cardiovasculares ^{113,171}.

Se pidió a todos los pacientes con MCH y FA en tratamiento con NACO que completaran los cuestionarios y aquellos que aceptaron fueron incluidos en el estudio una vez que se obtuvo el consentimiento por escrito. De la misma manera, se incluyó un grupo contemporáneo de pacientes con MCH tratados con AVK en las 9 instituciones participantes. El periodo de reclutamiento del estudio fue de 12 meses para asegurar que todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión pudieran ser invitados a participar durante su visita de seguimiento anual. No se programaron visitas adicionales y no se realizaron modificaciones en el seguimiento clínico habitual debido a este estudio.

3.4.5 Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media (desviación estándar) para variables continuas con distribución normal, como mediana (rango intercuartílico) para variables continuas sin distribución normal, y como número (porcentaje) para datos categóricos. Para el análisis estadístico, la prueba t de Student y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se utilizaron en comparaciones de dos grupos para variables continuas, mientras que la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher se usaron para variables categóricas. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se utilizó para comparar los grupos de tratamiento en el período de tiempo después del comienzo de la terapia hasta la ocurrencia de muerte. Todos los demás eventos clínicos se estudiaron con regresión de riesgos competitivos por el método de Fine y Gray, para tener en cuenta los riesgos competitivos (por ejemplo, la muerte). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis completo se realizó utilizando STATA v14.0 (StataCorp, College Station, TX).

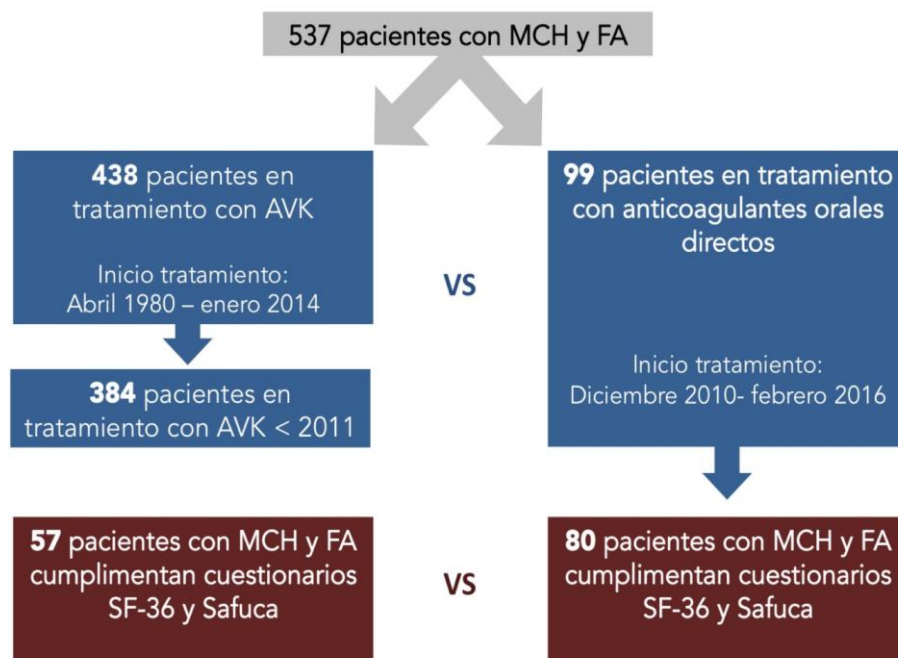
3.5 RESULTADOS

Un total de 532 pacientes con MCH y FA en tratamiento con AVK ($n = 433$) o NACO ($n = 99$) fueron analizados de forma retrospectiva (Figura 20). Dentro del grupo de

NACO, 47 pacientes recibieron rivaroxabán (47,5%), 29 dabigatrán (29,3%) y 23 apixaban (23,2%). Todos los pacientes del grupo de AVK recibieron acenocumarol.

Más del 65% de los pacientes en el grupo de NACO eran varones y casi 58% en el grupo de AVK ($p = 0,16$). La edad media al comienzo del tratamiento fue similar en ambos grupos (61 ± 14 vs 61 ± 12 , $p = 0,64$) y la mayoría de las características clínicas y ecocardiográficas fueron comparables en ambos grupos (Tabla 13). Las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes tratados con NACO y los pacientes tratados con AVK que comenzaron el tratamientos antes de que los NACO estuvieran disponibles (enero de 2011) también eran comparables (Tabla 13).

Figura 20. Diagrama de flujo con el proceso de selección de los pacientes en el estudio “Utilidad de los anticoagulantes orales directos en miocardiopatía hipertrófica”.



En cuanto a las comorbilidades, sólo la insuficiencia renal fue más frecuente en los pacientes con NACO (Tabla 12). El tratamiento basal también fue diferente entre los dos grupos, con un mayor uso de terapia antitrombótica concomitante (clopidogrel y ácido acetil salicílico) en el grupo AVK (Tabla 12).

La mediana de tiempo de seguimiento desde el inicio de la terapia anticoagulante hasta el último seguimiento fue de 63 meses (17 meses en el grupo de NACO y 78 meses en el grupo de AVK). En total, 57 de los pacientes tratados con NACO (57,6%) habían estado en tratamiento previo con AVK, mientras que 42 (42,4%) habían iniciado NACO directamente. Los motivos de inicio de NACO fueron la elección del médico en 69 pacientes (69%), antecedentes de INR lábil en 27 (27,2%) y hemorragia previa bajo tratamiento AVK en 12 (12,1%).

Tabla 13. Características clínicas y ecocardiográficas en 532 pacientes con miocardiopatía y fibrilación auricular según su terapia anticoagulante (anticoagulantes orales directos o antagonistas de la vitamina K)

	NACO (n = 99)	AVK (n = 433)	AVK < 2011 (n = 381)	p (NACO vs. AVK)	p (NACO vs. AVK <2011)
Edad inicio tratamiento	61.14 ± 13.25	61.79 ± 12.49	61.62 ± 12.62	0.64	0.74
Sexo masculino	65.7%	58.0%	56.7%	0.16	0.11
HTA	47.5 %	56.6 %	57.2%	0.14	0.11
DM	16.2%	20.8%	20.5%	0.30	0.34
FA paroxística	48.5%	42%	42%	0.13	0.052
FA persistente	29.3%	25.4%	23.1%	0.13	0.052
FA permanente	22.2%	32.6%	34.9%	0.13	0.052
Enfermedad. vascular periférica	6.1%	9.7%	10.5%	0.25	0.18
Enfermedad hepática	2%	5.8%	5.5%	0.13	0.15
Enfermedad renal	13.3%	6.7%	6.3%	0.03	0.02
NYHA I	57.9%	61.1%	62.9%	0.56	0.37
NYHA II-IV	31.9%	31.0%	31.0%	0.88	0.88
TVNS	20.62 ± 4.53	20.15 ± 4.63	20.05 ± 4.64	0.64	0.30
Grosor máximo (mm)	24.65 ± 32.55	27.48 ± 37.76	26.34 ± 36.17	0.64	0.71
Gradiente TSVI (mmHg)	26.7%	29.5%	27.4%	0.62	0.90
MCH obstructiva (%) *	26.7%	29.5%	27.4%	0.62	0.90
FEVI (%)	63.09 ± 10.39	61.45 ± 15.62	58.64 ± 16.18	0.64	0.11
SAM	40.9%	41.4%	40.0%	0.93	0.88

Diámetro AI (mm)	48.66 ±7.85	49.21 ± 7.92	49.20 ±7.95	0.54	0.44
AAS (%)	13.7%	24.5%	24.0%	0.02	0.03
Clopidogrel (%)	0%	5.1%	5.8%	0.03	0.02
Beta bloqueantes (%)	82.6%	77.4%	75.6%	0.27	0.15
Antagonistas calcio (%)	15.2%	31.2%	31.8%	0.002	0.002
Amiodarona (%)	43%	37.2%	37.5%	0.29	0.33
Sotalol (%)	2.2%	8.3%	10.6%	0.07	0.03
Disopiramida (%)	13.8%	7.4%	6.6%	0.04	0.02

AI: aurícula izquierda, DM: Diabetes mellitus, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, NYHA: New York Heart Association, OTSVI: Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo, SAM: Movimiento sistólico anterior, TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida. *: Gradiente en TSVI > 30 mmHg

3.5.1 Eventos clínicos

Considerando los grupos de NACO y AVK de forma conjunta, los eventos tromboembólicos (AIT, ACV y EP) ocurrieron en el 10% de los pacientes con MCH en tratamiento anticoagulante después de una mediana de seguimiento de 63 meses (RIQ 26-109). Durante este período, se produjeron sangrados mayores o clínicamente relevantes en el 3,8% de los casos (70% gastrointestinal, 15% genitourinario y 15% en otras localizaciones, no se produjeron sangrados intracraneales). La tasa de mortalidad global durante el seguimiento fue del 23,3%. Los pacientes que presentaron AIT, ACV o EP en el seguimiento tenían una mayor prevalencia de ACV previo al inicio del tratamiento anticoagulante y enfermedad vascular periférica que aquellos sin eventos tromboembólicos después del inicio de la anticoagulación oral (31,8% vs 6,6%, $p < 0,001$ y 21,8% vs. 7,5%, $p < 0,001$, respectivamente). Por otra parte, el diámetro de la aurícula izquierda (AI) fue mayor en los pacientes que presentaron AIT, ACV o EP ($51,73 \pm 7,55$ mm frente a $48,82 \pm 7,97$ mm, $p = 0,013$). El antecedente de hipertensión arterial y diabetes fue similar entre los pacientes con y sin eventos tromboembólicos (Tabla 14).

La mortalidad anual por todas las causas fue de 1,26 por 100 pacientes año en el grupo de NACO y de 3,81 en el grupo de AVK [hazard ratio (HR) 0,55, intervalo de

confianza del 95% (IC 95%): 0,13-2,30; $p = 0,41$]. La tasa de AIT y ACV en el grupo de NACO fue de 0 y 0,62 por 100 pacientes-año, mientras que en el grupo AVK fue de 0,25 y 1,06, respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa [Subhazard ratio (SHR) 0,46; IC 95%: 0,06-3,62; $p = 0,46$]. No se observaron EP en ningún paciente en tratamiento con NACO y en el grupo en tratamiento con AVK la tasa anual fue de 0,35 por 100 pacientes. El evento combinado de ACV, AIT y EP ocurrió en 0,62 por 100 pacientes-año en el grupo de NACO y en 1,59 por 100 pacientes-año en el grupo de AVK (SHR 0,32, IC 95%: 0,04-2,45; $p = 0,27$).

En cuanto a los sangrados mayores o clínicamente relevantes, 0,62 por 100 pacientes-año tratados con NACO presentaron esta complicación, en comparación con 0,60 por 100 pacientes-año en el grupo de AVK (SHR 1,28, IC del 95%: 0,18-9,30; $p = 0,85$) (Tabla 15).

Tabla 14. Comparación de características clínicas basales de los pacientes con MCH y FA en tratamiento con anticoagulantes en cuanto a aparición de eventos tromboembólicos durante el seguimiento.

	Eventos tromboembólicos*	No eventos tromboembólicos	p
Número de pacientes (%)	53(10)	479 (90)	-
Edad al inicio de la terapia anticoagulante (años)	62.29 ± 12.46	61.60 ± 12.66	0.72
Historial previo de accidente cerebrovascular (%)	31.8	6.6	<0.01
Hipertensión (%)	56.6	54.7	0.78
Diabetes mellitus (%)	20.8	19.8	0.87
Enfermedad vascular periférica (%)	22.6	7.5	<0.01
NYHA III - IV (%)	30.8	22.1	0.16
Diámetro de la AI (mm)	51.73 ± 7.55	48.82 ± 7.97	0.013
Grosor máximo de pared (mm)	20.89 ± 4.97	20.16 ± 4.57	0.27
FEVI (%)	61.60 ± 8.90	62.56 ± 12.75	0.81
SAM (%)	36.2	41.9	0.45
Gradiente en TSVI en reposo (mmHg)	28.19 ± 40.13	26.91 ± 36.65	0.82

* Ictus, accidente isquémico transitorio, embolismo periférico.

AI: aurícula izquierda, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, NYHA: New York Heart Association, TSVI: Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo, SAM: Movimiento sistólico anterior, TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida

Para evitar un sesgo en la indicación del fármaco, realizamos un subanálisis incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con AVK que comenzaron la terapia antes de que los NACO estuvieran disponibles para su uso en la prevención de tromboembolismo en pacientes con FA. El número total de pacientes que comenzaron AVK antes de 2011 fue de 381. La mortalidad anual por todas las causas fue de 3.72 por 100 pacientes-año y la tasa anual de AIT por cada 100 pacientes fue de 0.26. Se observó una tasa de ACV y EP de 1,11 y 0,36 por 100 pacientes-año, respectivamente. Globalmente, los eventos tromboembólicos anuales estuvieron presentes en 1,65 por cada 100 pacientes con AVK, mientras que los sangrados mayores o clínicamente relevantes presentaron una tasa anual de 0,56 por 100 pacientes. Una vez más, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupo de AVK y NACO para todas las variables (Tabla 15).

Tabla 15. Eventos clínicos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales directos y antagonistas de la vitamina K

	NACO (n=99)	AVK (n=438)	AVK < 2011 (n=384)	HR/SHR NACO vs AVK	95% CI NACO vs AVK	p NACO vs AVK	HR/SHR NOAC vs AVK<2011	95% CI NOAC vs AVK<2011	p NOAC vs AVK<2011
AIT /100 pacientes año	0	0,17	0,17	-	-	-	-	-	-
ACV/100 pacientes año	0,61	1,07	1,11	0,44*	0,06- 3,50	0,44	0,40*	0,05-3,17	0,37
Embolia periférica/ 100 pacientes año	0	0,37	0,38	-	-	-	-	-	-
AIT, ACV y EP/ 100 pacientes año	0,06	1,53	1,57	0,33*	0,04- 2,48	0,28	0,29*	0,04-2,23	0,23
Sangrado CR/ 100 pacientes año	0,61	0,59	0,55	1,21*	0,17- 8,85	0,85	1,88*	0,30-11,87	0,50
• Gastrointestinal(%)	100	68,4	68,8						
• Intracraneal (%)	0	0	0						
• Genitourinario (%)	0	15,8	18,7						
• Otros	0	15,8	12,5						
Muerte /100 pacientes, año	1,22	3,86	3,77	0,51	0,12- 2,17	0,36	0,65	0,15-2,76	0,55

CR: Clínicamente relevante HR: Hazard ratio, SHR: Subhazard ratio; AVK <2011: Los pacientes tratados con AVK comenzaron la terapia antes de 2011. *: Subhazard ratio.

3.5.2 Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento anticoagulante

Del total de 99 pacientes en tratamiento con NACO, 80 aceptaron responder a los cuestionarios SF-36 y SAFUCA. Además, un grupo contemporáneo de 57 pacientes tratados con AVK que habían comenzado el tratamiento desde noviembre de 2008 en adelante aceptaron recoger esta misma información. Ambos grupos presentaron características clínicas similares, incluyendo edad, sexo, comorbilidades, características ecocardiográficas y tratamientos basales. Sólo el diámetro de AI fue ligeramente mayor en el grupo NACO (Tabla 16).

Los resultados del cuestionario SF-36 fueron similares en ambos grupos con respecto a todos los ítems incluidos (componente físico, componente mental, funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental). Las puntuaciones para cada uno de las secciones del cuestionario se muestran en la Tabla 17.

En cuanto al cuestionario SAFUCA, el grupo en tratamiento con NACO obtuvo una puntuación más alta en la mayoría de los ítems del mismo, que se clasificaron según el grado de satisfacción de 0 a 100%. Las secciones en las que los NACO fueron superiores a AVK incluían comodidad de la medicación ($83,86 \pm 17,80\%$ vs $76,3 \pm 23,02\%$, $p = 0,03$), interferencia de la medicación con las actividades de la vida diaria ($92,34 \pm 11,16\%$ vs. $79,21 \pm 19,07\%$, $p < 0,001$), efectos indeseables ($88,24 \pm 18,75$ $P = 0,001$) y satisfacción general ($84,58 \pm 16,46\%$ frente a $73,69 \pm 22,44\%$; $p = 0,001$). Las puntuaciones de SAFUCA en el seguimiento médico y la eficacia de la terapia anticoagulante fueron similares en ambos grupos (Tabla 17). No se incluyen las puntuaciones del punto 3 del cuestionario en la tabla 17 para los pacientes con NACO ya que hace referencia al control de la coagulación con INR y no es aplicable a este grupo.

Tabla 16. Características clínicas y ecocardiográficas en 137 pacientes con MCH y FA que respondieron a los cuestionarios SF-36 y SAFUCA clasificados por terapia anticoagulante.

	NACO (n = 80)	AVK (n = 57)	p
Edad inicio tratamiento	63.7±12.64	63.84±14.32	0.95
Sexo masculino	66.2%	63.2%	0.71
HTA	47.5 %	57.9 %	0.23
DM	16.2%	14%	0.72
FA paroxística	46.2%	35.1%	0.43
FA persistente	28.7%	35.1%	0.43
FA permanente	25%	29.8%	0.43
Enf. Vascular periférica	6.2%	5.3%	0.81
Enfermedad hepática	2.5%	1.8%	0.77
Enfermedad renal	13.9%	21.1%	0.27
NYHA I	43.4%	41.8%	0.86
NYHA II-IV	56.6%	58.2%	0.86
TVNS	33.3%	37.3%	0.65
Grosor máximo (mm)	20.87±4.70	20.18±3.67	0.58
Gradiente TSVI (mmHg)	22.2%	34.0%	0.17
MCH obstructiva (%) *	23.37±30.29	29.47±36.88	0.34
FEVI (%)	62.82±10.42	63.24±9.34	0.81
SAM	48.81±8.11	45.83±6.66	0.03
Diámetro AI (mm)	34.3%	40.4%	0.49
AAS (%)	13.8%	15.8%	0.74
Clopidogrel (%)	0%	3.5%	0.09
Beta bloqueantes (%)	82.5%	87.7%	0.40
Antagonistas calcio (%)	16.2%	14.3%	0.76
Amiodarona (%)	46.2%	45.6%	0.94
Sotalol (%)	2.5%	7%	0.21
Disopiramida (%)	15%	10.7%	0.47

AI: aurícula izquierda, DM: Diabetes mellitus, FA: Fibrilación auricular, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, NYHA: New York Heart Association, OTSVI: Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo, SAM: Movimiento sistólico anterior, TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida. *: Gradiente en TSVI > 30 mmHg

Tabla 17. Puntuaciones de cuestionarios SF 36 y SAFUCA en 137 pacientes con MCH y FA tratados con anticoagulantes directos (n = 80) o antagonistas de la vitamina K (n = 57)

Cuestionario SF36			
	NOAC	AVK	p
Componente físico	43.06 ± 9.74	41.07 ± 10.07	0.26
Componente mental	49.18 ± 11.71	49.96 ± 9.91	0.69
Función física	42.10 ± 10.87	40.40 ± 10.86	0.37
Rol físico	43.98 ± 11.50	43.40 ± 12.24	0.78
Dolor corporal	51.53 ± 11.77	48.35 ± 11.98	0.13
Salud global	38.94 ± 10.20	37.03 ± 9.84	0.28
Vitalidad	48.42 ± 11.45	47.2 ± 11.04	0.54
Función social	47.42 ± 11.43	47.34 ± 11.99	0.97
Rol emocional	47.05 ± 11.60	47.21 ± 11.37	0.94
Salud mental	47.61 ± 11.89	48.87 ± 9.1	0.51
Cuestionario SAFUCA			
	NACO (% satisfacción)	AVK (% satisfacción)	p
Eficacia de la medicación	80.70 ± 16.65	75.58 ± 20.95	0.12
Comodidad de la medicación	83.86 ± 17.80	76.3 ± 23.02	0.03
Control de coagulación (INR)	52.79 ± 27.33	-	-
Interferencia de la medicación con la vida cotidiana	92.34 ± 11.16	79.21 ± 19.07	<0.001
Efectos indeseables de la medicación	88.24 ± 18.75	75.87 ± 25.14	0.001
Seguimiento médico	89.32 ± 15.43	87.57 ± 18.50	0.55
Opinión general de la medicación y del estado de salud	84.58 ± 16.46	73.69 ± 22.44	0.001

3.6 DISCUSIÓN

Este estudio describe las características clínicas, los episodios tromboembólicos y hemorragias mayores o clínicamente relevantes en pacientes con MCH y FA en tratamiento con NACO y los compara con una cohorte histórica de pacientes tratados con AVK. Además, proporciona datos sobre la calidad de vida y la satisfacción con cuidado médico y el tratamiento anticoagulante de los pacientes con MCH y tratamiento con NACO en comparación con los que reciben un AVK. Los resultados del estudio muestran que los pacientes con MCH y FA en tratamiento con NACO presentan una tasa de eventos embólicos y hemorrágicos similares a los que reciben AVK y al mismo tiempo, tienen mayor satisfacción con el tratamiento a pesar de reportar una calidad de vida similar.

La FA es la arritmia más frecuente en los pacientes con MCH. Estudios prospectivos muestran que tras un seguimiento de 10 años, del 22% a 30% de los pacientes con MCH desarrollan FA ^{3,119,172}. Esta arritmia tiene un importante impacto en el curso clínico de la MCH y la calidad de vida de los pacientes, y debido a su alto riesgo embólico, se recomienda la anticoagulación oral crónica a todos los pacientes con MCH y FA. Esta recomendación se basa en estudios observacionales en los que pacientes con MCH y FA tratados con AVK presentaron aproximadamente la mitad de los episodios embólicos (18% vs 31%) y ACV (10% vs 39%) en comparación con los que no recibieron tratamiento anticoagulante ¹¹⁹.

Actualmente, las guías clínicas de MCH de la ESC recomiendan AVK como los fármacos anticoagulantes de elección en MCH y restringen el uso de NACO a pacientes que no pueden mantener el INR en rango terapéutico o han tenido efectos secundarios relacionados con AVK¹. Sin embargo, en las últimas guías de práctica clínica sobre FA de la ESC se afirma que los NACO son preferibles a los AVK en la gran mayoría de los pacientes con FA no valvular ¹⁰¹, basándose en los ensayos clínicos que han mostrado su no inferioridad o superioridad frente a los AVK, así como mejor perfil de seguridad y menor hemorragia intracraneal ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Además, estudios recientes han observado que los NACO son más rentables que los

AVK ¹⁷³ y que los pacientes con FA no valvular están más satisfechos con la atención médica cuando son tratados con NACO ¹¹³.

3.6.1 NACO frente a AVK en la prevención de eventos clínicos en pacientes con MCH y FA

La tasa anual de eventos tromboembólicos (AIT, ACV, EP) fue mayor en el grupo de pacientes tratados con AVK, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Los metanálisis con los resultados agrupados de los ensayos clínicos de NOACs sí mostraron una reducción significativa del ictus y embolismo sistémico para la población general con FA no valvular ¹⁷⁴, pero la muestra de pacientes en esos estudios fue considerablemente mayor.

Los ensayos clínicos de NACO también han demostrado una reducción significativa en el sangrado intracraneal frente a AVK, y en los metanálisis se observa una tendencia a reducir el sangrado mayor ¹⁷⁴. En nuestro estudio, la hemorragia mayor o clínicamente relevante por 100 pacientes-año fue similar en ambos grupos, pero las tasas de sangrado fueron sustancialmente más bajas en comparación con las encontradas en los ensayos de NACO frente a AVK ¹⁰³⁻¹⁰⁶. Sin embargo, los pacientes con MCH en nuestro estudio eran más jóvenes (edad media 61 años) y las tasas de sangrado fueron similares a los reportados en pacientes <65 años con dabigatrán ¹⁷⁵ y warfarina ¹⁷⁶.

Un estudio reciente que utilizó una gran base de datos de seguros comerciales estadounidenses (OptumLabs Data Warehouse™) evaluó los riesgos de ACV y sangrado en pacientes con MCH y FA tratados con NACO y AVK ¹⁷⁷. Al igual que en nuestro estudio, los datos de este trabajo sugieren que este grupo de pacientes podría ser tratado con seguridad con NACO. Sin embargo, este estudio americano no proporcionó las características clínicas de los pacientes, y su diseño (información extraída de los códigos de facturación) hizo imposible el análisis de factores predisponentes para eventos embólicos como la disfunción ventricular o

el aumento de diámetro de la AI. Tampoco se estudiaron otros factores que confieren mayor riesgo de sangrado, como el tratamiento con antiagregantes.

En el presente estudio, se encontró que las características clínicas estaban bien equilibradas entre los grupos de AVK y NACO, excepto la enfermedad renal (más prevalente en el grupo de NACO) y la terapia anti plaquetaria concomitante (mayor en el grupo AVK). Tanto el estudio estadounidense como el nuestro probablemente carecen de potencia en cuanto al número de individuos para demostrar la superioridad de los NACO sobre los AVK en pacientes con MCH y FA. No obstante, los resultados de ambos trabajos favorecerían aumentar grado de recomendación de los NACO en las guías de práctica clínica y posicionarlos a un nivel similar a los AVK, ya que es poco probable que se lleve a cabo un ensayo clínico con ambos agentes y la recomendación de AVK actual en MCH también surge de estudios observacionales ¹⁰².

3.6.2 Calidad de vida y satisfacción en el tratamiento anticoagulante

Las guías actuales sólo consideran el uso de NACO s MCH cuando no se consigue alcanzar el rango terapéutico óptimo con AVK o cuando se producen efectos secundarios. En nuestro estudio, sólo el 28% de los pacientes tratados con NACO tenían antecedentes de un INR lábil y sólo el 12% sufrieron sangrado o intolerancia a AVK previas. El 69% restante inició el tratamiento con NOAC debido a la elección del médico o del paciente.

La media de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de aproximadamente 61 años en ambos grupos, por lo que presumiblemente muchos pacientes seguían laborablemente activos. A diferencia de los NACO, el tratamiento con AVK requiere frecuentes análisis y visitas para monitorizar el INR, lo cual tiene un impacto importante en el día a día de los pacientes y consume una cantidad de tiempo considerable. Por lo tanto, no es de extrañar que los pacientes MCH preferirían los NACO a AVK en el caso de que fueran igualmente efectivos y seguros.

Los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36 fueron similares en ambos grupos de pacientes. Este cuestionario aborda diferentes cuestiones relativas a la salud relevantes para los pacientes con MCH como el funcionamiento físico, las limitaciones debido a problemas físicos, el dolor corporal, las percepciones generales de salud, la vitalidad, las limitaciones de rol debido a problemas emocionales o salud mental. Los pacientes con MCH ya han sido evaluados con el cuestionario SF-36 en estudios previos ^{178,179}, y se ha observado que la calidad de vida se ve considerablemente alterada en comparación con la de la población general. En nuestro estudio, no observamos que la calidad de vida evaluada por el SF-36 sea mejor en los pacientes tratados con NACO, lo que sugiere que ésta depende principalmente de la patología de base y no de la medicación que reciben los pacientes.

Sin embargo, los pacientes en tratamiento con NACO presentaron puntuaciones más altas en el cuestionario SAFUCA. Las conclusiones que se extraen es que los pacientes tratados con NACO consideran que su tratamiento es más cómodo, interfiere menos con las actividades de la vida diaria y presenta menos efectos indeseables, en comparación con los pacientes tratados con AVK. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la eficacia percibida y el seguimiento médico. Estos resultados sugieren que los pacientes tratados con NACO están más satisfechos con el tratamiento que los pacientes tratados con AVK, pero ambos grupos perciben que los dos fármacos son igualmente útiles y la atención médica es la misma independientemente del tratamiento de base.

Curiosamente, el cuestionario SAFUCA se utilizó recientemente en un estudio español con más de 1.200 pacientes en tratamiento anticoagulante por AF no valvular ¹¹³, y en ese estudio el grupo tratado con NACO presentó puntuaciones más altas en todos los ítems del cuestionario.

3.6.3 Predictores clínicos de tromboembolismo en pacientes con MCH y FA en tratamiento con fármacos anticoagulantes.

En nuestro estudio, el 10% de los pacientes con MCH anticoagulados por FA presentaron eventos tromboembólicos durante el seguimiento, cifra similar a las descritas en otras series de MCH tratadas con warfarina ¹¹⁹.

El diámetro de la AI fue mayor en los sujetos que sufrieron eventos tromboembólicos, lo que también es coherente con estudios previos ²⁰. El presente estudio también apoya las recomendaciones de las guías de MCH de ESC en cuanto a no usar la escala CHA2DS2-VASc en MCH y FA, ya que el grupo de pacientes que sufrieron eventos tromboembólicos no presentó una mayor prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión o la diabetes. No obstante, cabe destacar que tanto la enfermedad vascular periférica como el ACV antes de iniciar la terapia anticoagulante fueron más frecuentes entre los pacientes con eventos tromboembólicos durante el seguimiento.

3.7 LIMITACIONES

El número de pacientes incluidos en este estudio es limitado y por lo tanto nuestro trabajo es insuficiente para demostrar estadísticamente la superioridad o la no inferioridad de los NACO sobre los AVK en individuos con MCH y FA. Además, el tiempo en el rango terapéutico de los pacientes tratados con AVK no estaba disponible y el carácter retrospectivo de nuestro estudio también debe ser tomado en consideración a la hora de analizar los resultados.

Capítulo 4

CONCLUSIONES

CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES

1. La endocarditis infecciosa es una complicación grave en la miocardiopatía hipertrófica.
2. La endocarditis infecciosa puede ocurrir tanto en miocardiopatía hipertrófica obstructiva como no obstructiva, y el pronóstico no es significativamente peor ante la presencia de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
3. La mortalidad de la endocarditis infecciosa en pacientes con miocardiopatía hipertrófica es alta pero similar a la encontrada en pacientes con o sin indicación para profilaxis de endocarditis.
4. Los factores predisponentes en general y la manipulación dentaria en particular son mayores en la endocarditis asociada a la miocardiopatía hipertrófica.
5. Las endocarditis estreptocócicas en general y especialmente aquellas provocadas por gérmenes comensales de la cavidad oral son más frecuentes en pacientes con miocardiopatía hipertrófica que en pacientes de alto riesgo con indicación de profilaxis antibiótica.

6. Los anticoagulantes orales directos parecen igual de seguros y eficaces que los antagonistas de la vitamina K en relación a la prevención de eventos tromboembólicos y el sangrado clínicamente relevante.
7. Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales directos presentan una mayor satisfacción con el tratamiento que aquellos tratados con antagonistas de la vitamina K
8. Tanto en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K como con anticoagulantes directos, el diámetro de la aurícula izquierda, la historia previa de ictus y la enfermedad vascular periférica son predictores de eventos embólicos.

Capítulo 5

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de salud SF 36 (versión 2 en castellano)

ANEXO 2. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA SF-36

Cuestionario de Salud SF-36 (versión 2)

Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una ☒ la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c Coger o llevar la bolsa de la compra.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d Subir varios pisos por la escalera.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e Subir un sólo piso por la escalera.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f Agacharse o arrodillarse.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g Caminar un kilómetro o más.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h Caminar varios centenares de metros.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i Caminar unos 100 metros.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j Bañarse o vestirse por sí mismo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos <u>cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Anexo 2. Cuestionario SAFUCA en castellano

CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN CON EL CUIDADO MÉDICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (Cuestionario SAFUCA)

Deseamos recoger su opinión sobre **la satisfacción con el cuidado médico y la medicación** que está tomando para la fibrilación auricular. Es posible que Ud. esté tomando medicación para tratar más de una enfermedad. Si fuera así, por favor responda al cuestionario refiriéndose siempre a la medicación que toma para tratar la fibrilación auricular, que normalmente será un anticoagulante.

En cada pregunta, **tache** el número que mejor refleja su opinión. No existen respuestas correctas o incorrectas. Si no está seguro de alguna de las respuestas, indique la que le parezca más adecuada.

- Esta sección se refiere a la **eficacia de la medicación**, es decir, de su capacidad para tratar su enfermedad y aliviar sus síntomas.

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P1. Pienso que, actualmente, mi enfermedad está bien controlada	①	①	②	③	④
P2. Creo que el tratamiento que sigo me va a resolver el problema de mi circulación.....	①	①	②	③	④
P3. Estoy convencido de que usar anticoagulantes es bueno para mí	①	①	②	③	④

- Esta sección hace referencia a la **comodidad de la medicación** y la facilidad para tomarla.

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P4. Me resulta cómodo tomar mi medicación.	①	①	②	③	④
P5. Me resulta fácil tomar el medicamento en su forma actual (sabor, tamaño, etc.).....	①	①	②	③	④
P6. Me resulta cómodo que el fármaco se tome una vez al día.....	①	①	②	③	④

- Esta sección hace referencia los **controles de coagulación (INR)**

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P7. Los controles de coagulación (INR) me obligan a desplazamientos y pérdidas importantes de tiempo.....	①	①	②	③	④
P8. Preferiría un anticoagulante que no hubiera que regular continuamente.....	①	①	②	③	④
P9. Me resulta incómodo depender del médico y la enfermera para regular mi dosis de anticoagulante	①	①	②	③	④
P10. Me resulta difícil controlar mi dosis cuando estoy fuera de casa unos días (viajes, vacaciones).....	①	①	②	③	④

- Esta sección hace referencia al **interferencia de la medicación** en su vida cotidiana

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P11. Mi medicación anticoagulante interfiere con mis tareas de aseo personal (afeitado, cepillado de dientes).....	①	①	②	③	④
P12. La medicación que utilizo interfiere en mi trabajo o profesión.	①	①	②	③	④
P13. La medicación que utilizo interfiere en mi vida familiar...	①	①	②	③	④
P14. Me resulta difícil controlar las comidas que interfieren con el anticoagulante (verduras verdes, alcohol)	①	①	②	③	④
P15. Me preocupa estar pendiente todo el día del anticoagulante.....	①	①	②	③	④
P16. Hay cosas que dejo de hacer por miedo a los moratones y las hemorragias.....	①	①	②	③	④

- Esta sección hace referencia a los **efectos indeseables** producidos por la medicación.

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P17. Me molestan los efectos indeseables producidos por el tratamiento (sangrados, hematomas, hemorragias).....	①	①	②	③	④
P18. Los efectos secundarios de la medicación anticoagulante interfieren en mis actividades de ocio y tiempo libre.....	①	①	②	③	④
P19. Los efectos secundarios de la medicación interfieren en mis tareas cotidianas.....	①	①	②	③	④

- Esta sección se refiere al **seguimiento médico** de su enfermedad

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P20. El personal sanitario me ha informado con detalle acerca de mi arritmia.....	①	①	②	③	④
P21. El personal sanitario me ha informado acerca de la manera de tratar correctamente mi arritmia.	①	①	②	③	④
P22. Confío en el personal sanitario que me trata	①	①	②	③	④

- Para finalizar, se incluyen unas preguntas acerca de su **opinión general** respecto a la medicación y su estado de salud

	No, Nada	Algo	Ni mucho ni poco	Bastante	Sí, Mucho
P23. Me siento a gusto con mi medicación	①	①	②	③	④
P24. En general, me siento satisfecho con la medicación	①	①	②	③	④
P25. Estoy convencido de que el tratamiento que estoy tomando es la mejor opción disponible	①	①	②	③	④

Anexo 3. Centros participantes e investigadores del GAMES

Hospital Costa del Sol, (Marbella): Fernando Fernández Sánchez, Mariam Nouredine, Gabriel Rosas, Javier de la Torre Lima; **Hospital Universitario de Cruces**, (Bilbao): José Aramendi, Elena Bereciartua, María Victoria Boado, Marta Campaña Lázaro, Josune Goikoetxea, Juan José Goiti, José Luis Hernández, José Ramón Iruretagoyena, Josu Irurzun Zuazabal, Leire López-Soria, Miguel Montejo, Pedro María Pérez, Regino Rodríguez, Roberto Voces; **Hospital Universitario Virgen de la Victoria**, (Málaga): M^a Victoria García López, Radka Ivanova Georgieva, Manuel Márquez Solero, Isabel Rodríguez Bailón, Josefa Ruiz Morales; **Hospital Universitario Donostia-Policlínica Gipuzkoa**, (San Sebastián): Ana María Cuende, Tomás Echeverría, Ana Fuerte, Eduardo Gaminde, Miguel Ángel Goenaga, Pedro Idígoras, José Antonio Iribarren, Alberto Izaguirre Yarza, Carlos Reviejo; **Hospital General Universitario de Alicante**, (Alicante): Rafael Carrasco, Vicente Climent, Patricio Llamas, Esperanza Merino, Joaquín Plazas, Sergio Reus; **Complejo Hospitalario Universitario A Coruña**, (A Coruña): Nemesio Álvarez, José María Bravo-Ferrer, María del Mar Carmona, Laura Castelo, José Cuenca, Pedro Llinares, Enrique Miguez Rey, María Rodríguez Mayo, Dolores Sousa, M^a Carmen Zúñiga; **Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez**, (Huelva): Francisco Javier Martínez; **Hospital Universitario de Canarias**, (Canarias): M^a del Mar Alonso, Beatriz Castro, Dácil García Marrero, M^a del Carmen Durán, M^a Antonia Miguel Gómez, Juan La Calzada, Ibrahim Nassar; **Hospital Regional Universitario Carlos Haya**, (Málaga): Antonio Plata Ciezar, José M^a Reguera Iglesias; **Hospital Universitario Central Asturias**, (Oviedo): Víctor Asensi Álvarez, Carlos Costas, Jesús de la Hera, Jonnathan Fernández Suárez, Lisardo Iglesias Fraile, Víctor León Arguero, José López Menéndez, Pilar Mencia Bajo, Carlos Morales,

Alfonso Moreno Torrico, Carmen Palomo, Begoña Paya Martínez, Ángeles Rodríguez Esteban, Raquel Rodríguez García, Mauricio Telenti Asensio; **Hospital Universitario Clínic de Barcelona**, (Barcelona): Manuel Almela, Yolanda Armero, Manuel Azqueta, Mercé Brunet, Ramón Cartañá, Carlos Cervera, Carlos Falces, Guillermina Fita, David Fuster, Cristina García de la Maria, José M. Gatell, Jaume Llopis Pérez, Francesc Marco, Carlos A. Mestres, José M^a Miró, Asunción Moreno, Salvador Ninot, Eduardo Quintana, , Carlos Paré, Juan Manuel Pericás, José L. Pomar, José Ramírez, Irene Rovira, Marta Sitges, Dolors Soy, Adrián Téllez, Jordi Vila; **Hospital General Universitario Gregorio Marañón**, (Madrid): Javier Bermejo, Emilio Bouza, Gregorio Cuerpo, Viviana de Egea, Alia Eworo, Ana Fernández Cruz, M^a Eugenia García Leoni, Marcela González del Vecchio, Víctor González Ramallo, Martha Kestler Hernández, Mercedes Marín, Manuel Martínez-Sellés, M^a Cruz Menárguez, Patricia Muñoz, Cristina Rincón, Hugo Rodríguez-Abella, Marta Rodríguez-Créixems, Blanca Pinilla, Ángel Pinto, Maricela Valerio, Eduardo Verde Moreno; **Hospital Universitario La Paz**, (Madrid): Isabel Antorrena, Mar Moreno, José Ramón Paño, Sandra Rosillo, María Romero, Araceli Saldaña; **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**, (Santander): Carlos Armiñanzas Castillo, Ana Arnaiz, José Berrazueta, Sara Bellisco, Manuel Cobo Belaustegui, Raquel Durán, M^aCarmen Fariñas, Concepción Fariñas-Álvarez, Carlos Fernández Mazarrasa, Rubén Gómez Izquierdo, Claudia González Rico, José Gutiérrez Díez, Rafael Martín Durán, Marcos Pajarón, José Antonio Parra, Ramón Teira, Jesús Zarauza; **Hospital Universitario Puerta de Hierro**, (Madrid): Pablo García-Pavía, Jesús G. Mirelis, Beatriz Orden, Antonio Ramos, Isabel Sanchez, Fernando Dominguez, Carlos Garcia-Montero, Luis Alonso-Pulpón; **Hospital Universitario Ramón y Cajal**, (Madrid): Tomasa Centella, José Manuel Hermida, José Luis Moya, Pilar Martín-Dávila, Enrique Navas, Enrique Oliva, Alejandro del Río,

Soledad Ruiz; **Hospital Universitario Virgen de las Nieves**, (Granada): Carmen Hidalgo Tenorio; **Hospital Universitario Virgen Macarena**, (Sevilla): Antonio de Castro, Marina de Cueto, Pastora Gallego, Juan Gálvez Acebal, Jesús Rodríguez Baño; **Hospital Universitario Virgen del Rocío**, (Sevilla): Arístides de Alarcón, Emilio García, Juan Luis Haro, José Antonio Lepe, Francisco López, Rafael Luque; **Hospital San Pedro**, (Logroño): Luis Javier Alonso, José Manuel Azcona Gutiérrez, José Ramón Blanco, Lara García, José Antonio Oteo; **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**, (Barcelona): Natividad de Benito, Mercé Gurguí, Cristina Pacho, Roser Pericas, Guillem Pons; **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela**, (A Coruña): M. Álvarez, A. L. Fernández, Amparo Martínez, A. Prieto, Benito Regueiro, E. Tijeira, Marino Vega; **Hospital Santiago Apóstol**, (Vitoria): Andrés Canut Blasco, José Cordo Mollar, Juan Carlos Gainzarain Arana, Oscar García Uriarte, Alejandro Martín López, Zuriñe Ortiz de Zárate, José Antonio Urturi Matos; **Hospital SAS Línea de la Concepción**, (Cádiz): M^a Belén Nacle, Antonio Sánchez, Luis Vallejo; **Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca** (Murcia): José M^a Arribas Leal, Elisa García Vázquez, Alicia Hernández Torres, Ana Blázquez, Gonzalo de la Morena Valenzuela; **Hospital de Txagorritxu**, (Vitoria): Ángel Alonso, Javier Aramburu, Felicitas Elena Calvo, Anai Moreno Rodríguez, Paola Tarabini-Castellani; **Hospital Virgen de la Salud**, (Toledo): Eva Heredero Gálvez, Carolina Maicas Bellido, M^a Antonia Sepúlveda; **Hospital Rafael Méndez**, (Lorca-Murcia): Eva Cascales Alcolea, Pilar Egea Serrano, José Joaquín Hernández Roca.

Capítulo 6

BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFIA

1. Elliott PM, Anastasakis a., Borger M a., Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 35:2733-79.
2. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Vol. 121, *Circulation*. 2010. 121:445-56
3. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100:465–72.
4. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, et al. Infective Endocarditis in Hypertrophic Cardiomyopathy : Prevalence, Incidence, and Indications for Antibiotic Prophylaxis. *Circulation*. 1999;99:2132–7.
5. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1994;73:577–80.
6. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785–9.
7. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113:2697–705.

8. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: A population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14–8.
9. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1249-54
10. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik a J, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:739–44.
11. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013;50:228–39.
12. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:229–33.
13. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34:1448–58.
14. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017 (Epub ahead of print)
15. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:697–704.

16. Canepa M, Pozios I, Vianello PF, Ameri P, Brunelli C, Ferrucci L, et al. Distinguishing ventricular septal bulge versus hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Heart*. 2016;102:1087–94.
17. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA*. 2002;287:1308–20.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17:1321–60.
19. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic Implications of the Doppler Restrictive Filling Pattern in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104:1727–31.
20. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17:837–45.
21. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010–20.
22. Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis a, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1288–94.
23. Sherrid M V, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic CardiomyopathyA Test in Context. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1846–58.

24. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541–9.
25. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: Insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:702–12.
26. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Burows J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2008;1:184–91.
27. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:155–64.
28. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:479–82.
29. Germans T, Wilde AAM, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural Abnormalities of the Inferoseptal Left Ventricular Wall Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Carriers of Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2518–23.
30. Noreldin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:17.

31. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:630–8.
32. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107:2227–32.
33. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med.* 2008;358:1899–908.
34. Restrepo-Cordoba MA, Campuzano O, Ripoll-Vera T, Cobo-Marcos M, Mademont-Soler I, Gámez JM, et al. Usefulness of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: an Analysis Using Real-World Data. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10:35–46.
35. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2012;381:242–55.
36. Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 1993;82:335–42.
37. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation.* 1979;60:1201–7.
38. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2010;31:2111–23.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37:2129–200.
40. Gentry JL, Mentz RJ, Hurdle M, Wang A. Ranolazine for Treatment of Angina or Dyspnea in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients (RHYME). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1815–7.
41. Olivotto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, Blair C, Coppini R, Myers J, et al. Novel Approach Targeting the Complex Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Hear Fail*. 2016;9:e002764.
42. Said SM, Schaff H V., Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2012;27:443–8.
43. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II122-7.
44. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, et al. Follow-Up of Alcohol Septal Ablation for Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. The Baylor and Medical University of South Carolina Experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:561–70.
45. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:2374–80.

46. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated Meta-Analysis of Septal Alcohol Ablation Versus Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:823–34.
47. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253–67.
48. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart*. 1996;75:44–9.
49. Gao Y-C, Li Y, Han Z-H, Zhang X-L, Zhao H, Jiang T-Y. Transcoronary ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35:333–6.
50. McKenna WJ, Kaski JP. Pacemaker therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: still awaiting the evidence. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Nov;62:1217–20.
51. Rogers DPS, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10:507–13.
52. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405–12.
53. Gersh B, BJ Maron, RO Bonow, JA Dearani, MA Fifer, MS Link, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:e153–203.

54. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128
55. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med*. 2009;169:463–73.
56. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: Three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968-76..
57. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The Global Burden of Group A Streptococcus Disease. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:685–94.
58. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:422–6.
59. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-9
60. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M-F, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095–103.
61. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760–5.

62. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387:882-93.
63. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16.
64. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25–33.
65. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Jan;14:177-207.
66. Durack DT, Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1995 ;332:38–44.
67. Glauser MP, Francioli P. Relevance of animal models to the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 1987;20: 87–98.
68. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129:761–9.
69. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, et al. Estimated Risk of Endocarditis in Adults with Predisposing Cardiac Conditions Undergoing Dental Procedures With or Without Antibiotic Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:e102–7.
70. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117:3118–25.

71. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 9;116:1736–54.
72. Stokes T, Richey R, Wrayon D, Wrayon D, Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Heart*. 2008 ;94:930–1.
73. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 ;19:9.
74. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1448–58.
75. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2070–6.
76. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa De Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American heart association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126:60–4.
77. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385:1219–28.

78. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–8.
79. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:849–57.
80. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34:1999–2006.
81. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med*. 2007;120: 369.e1-7.
82. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med*. 2009 ;169:1290.
83. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269–89.
84. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571–5.
85. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239–47.

86. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography - A prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69–75.
87. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán J, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489–95.
88. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 ;127:2272–84.
89. Alessandri N, Pannarale G, del Monte F, Moretti F, Marino B, Reale A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. Vol. 11, *Eur Heart J*. 1990;11:1041-8.
90. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, Cannon RO, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:365–71.
91. Maron BJ, Lever H. In defense of antimicrobial prophylaxis for prevention of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2339–40.
92. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009 ;30:2369–413.

93. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15:486–93.
94. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–51.
95. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham heart study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–6.
96. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–4.
97. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen E, Andersen B . Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The copenhagen afasak study. *Lancet*. 1989;333:175–9.
98. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327:1406–12.
99. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
100. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation at Low Risk of Stroke During Treatment With Aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA*. 1998;279:1273–7.

101. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 8:1609-78
102. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2000;146:857–67.
103. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
104. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
105. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
106. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
107. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806–17.
108. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013 Dec 3;6736:1–8.

109. Jaffary F, Khan T, Kamali F, Hutchinson M, Wynne HA. The effect of stability of oral anticoagulant therapy upon patient-perceived health status and quality of life. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:885–7.
110. Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation. *Future Cardiol.* 2014;10:381–93.
111. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305:160–4.
112. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients’ perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1085–90.
113. Anguita M, Marín F, Roldán I, Cequier A, Bertomeu V, Muñoz J, et al. Satisfaction With Medical Care in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Vitamin K Antagonists Versus New Oral Anticoagulants. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:537-9
114. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3: e001002.
115. Macintyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133:1901–5.
116. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:355–61.

117. Di Donna P, Olivotto I, Delcr?? SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010;12:347–55.
118. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:1533–43.
119. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:301–7.
120. Dominguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Carmen Fariñas M, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95:e4008.
121. Boiteau GM, Allenstein BJ. Hypertrophic subaortic stenosis: Clinical and hemodynamic studies with special reference to pulse contour measurement. *Am J Cardiol*. 1961;8:614-623.
122. Linhart JW, Taylor WJ. Bacterial endocarditis in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1966;34:595-6.
123. Nagle JP. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and bacterial endocarditis. *JAMA*. 1967;200:643-5.
124. Vecht RJ, Oakley CM. Infective endocarditis in three patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Med J*. 1968;2:455-9.
125. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation*. 1968;37:759-88.

126. Epstein EJ, Coulshed N. Bacterial endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Cardiologia*. 1969;54:30-6.
127. Cardelia JU, Befeler B, Hildner FJ, Samet P. Hypertrophic subaortic stenosis complicated by aortic insufficiency and subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J*. 1971;81: 543–7.
128. Garrido Pintor A, Flores Pedauye A, Peris Monfort M, Hernández Martínez M, Palacios Montilla V, Algarra Vidal FJ. Bacterial endocarditis as a complication of dynamic hypertrophic subaortic stenosis. Report of a case. *Rev Esp Cardiol*. 1975;29:267-71.
129. Wang K, Gobel FL, Gleason DF. Bacterial endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am Heart J*. 1975;89:359-365
130. Huret JF, Jandin M, Rigaud M, et al. Endocarditis due to staphylococcus aureus during cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1977;70:1227-1232.
131. Robbins N, Szilagyi G, Tanowitz HB, Luftschein S, Baum SG. Infective endocarditis caused by Streptococcus mutans. A complication of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Arch Intern Med*. 1977;137:1171-1174.
132. Pitcher D, Mary D. Listeria monocytogenes endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy Haemarthrosis of the knee presenting as ankle bruising. *Br Med J*. 1978;15:961.
133. LeJemtel TH, Factor SM, Koenigsberg M, O'Reilly M, Frater R, Sonnenblick EH. Mural vegetations at the site of endocardial trauma in infective endocarditis complicating idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1979;44:569-574.
134. Greenland P, Murphy GW. Acute Valvular Insufficiency Complicating Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Chest*. 1979;72:182-183.

135. Bosch Gil J, Arnau de Bolós JM, Pigrau Serrallach C. Bacterial endocarditis and its relationships with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and hepatic cirrhosis. *Med Clin (Barc)*. 1981;76:367-369.
136. Mensa Pueyo J, Shahin A, Martinez Benazet J, Moreno Camacho A, Garcia San Miguel J. Infectious endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Report of a case . *Med Clin (Barc)*. 1981;76:129-31.
137. Chagnac A, Rudniki C, Loebel H, Zahavi I. Infectious endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: report of three cases and review of the literature. *Chest*. 1982;81:346-9.
138. Martínez-Orozco F, Ancochea L, Valls V, Ingelmo M, Balcells-Gorina A. Subacute infectious endocarditis in an elderly patient suffering from obstructive cardiomyopathy. *Rev Clin Esp*. 1982; 166:245-7.
139. Ah Fat LN, Patel BR, Pickens S. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Infect*. 1983;6:81-4.
140. Ovsyshcher IA, Zimlichman R. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy secondary to amiodarone treatment. *Chest*. 1983;83:833.
141. Bolivar R. Asymmetric septal hypertrophy in the differential diagnosis of endocarditis. *Arch Intern Med*. 1983;143:2024-5.
142. Malouf J, Nasrallah A, Daghir I, Harake M, Mufarrij A. Candida tropicalis endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Chest*. 1984; 86:508.
143. Stulz P, Zimmerli W, Mihatsch J, Grädel E. Recurrent infective endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;37:99-102.

144. Anguita M, Romo E, Viñals M, et al. The management by medical treatment of an intracranial mycotic aneurysm in a patient with infectious endocarditis with negative blood cultures and hypertrophic myocardiopathy. *Rev Esp Cardiol*. 1991;44:556-9.
145. Chen MR. Infective endocarditis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound*. 1992;20:612-4.
146. Kerr JR, Webb CH, McGimpsey JG, Campbell NP. Infective endocarditis due to *Gemella morbillorum* complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ulster Med J*. 1994;63:108-10.
147. Hofstad T, Hope O, Falsen E. Septicaemia with *Neisseria elongata* ssp. *nitroreducens* in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathia. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:200-201.
148. De Castro S, Adorisio R, Pelliccia A, Papetti F, Fedele F, Pandian N. Perforated aneurysms of left side valves during active infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3:100-2.
149. Morgan-Hughes G, Motwani J. Mitral valve endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: case report and literature review. *Heart*. 2002;87:e8.
150. Inoue T, Shinohara T, Saga T. Surgical treatment of infective endocarditis complicated by intracranial hemorrhage in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2004;20:645-53.
151. Bosch MJ, Fácila L, Nuñez J, et al. A non-valvular infective endocarditis in an HIV patient with myocardiopathy. *Int J Cardiol*. 2006;107:115-6.

152. Pachirat O, Klungboonkrong V, Tantisirin C. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy- mural and aortic valve vegetations: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2006 ;89:522-6.
153. Louahabi T, Drighil A, Habbal R, Azzouzi L. Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:468-70.
154. Cunha BA, Esrick MD, Larusso M. Staphylococcus hominis native mitral valve bacterial endocarditis (SBE) in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Lung.* 2007;36:380-2.
155. Zemanek D, Veselka J, Chmelova R. Infective endocarditis after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2008;49:371-5
156. Yuan SM, Demesthenous E, Coman V. Long QT syndrome in extensive infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2009;67:53-7.
157. Chopra T, Bhargava A, Kumar S, Chopra A. Candida kefyr endocarditis in a patient with hypertrophic case report. *Am J Med Sci.* 2010;339:188-9.
158. Curiel Balsera E, Cano Nieto J, Muñoz Bono J. Infective endocarditis after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol.* 2010;58:422-3.
159. Fyfe B, Ianosi-Irimie M, Motavalli L. Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an unusual mural pattern. *Cardiovasc. Pathol.* 2010;19:e5-7.
160. Liang M, Pasupati S, Jogia D. Post-Transcoronary Ethanol Septal Ablation (TESA) Infective Endocarditis complicated by a ventricular septal defect. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:4-8.

161. Jorge VC, Araújo AC, Grilo A, et al. Actinobacillus endocarditis associated with hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ Case Rep.* 2012; 1: 1–5
162. Katayama T, Tsuruya Y, Ishikawa S. Complete Atrioventricular Block and Infective Endocarditis in a Patient with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2012;51:749-53.
163. Noel N, Naheed Z. Hypertrophic cardiomyopathy: role of current recommendations by the American Heart Association for infective endocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:709-11.
164. Guler A, Aung SM, Cakal B, Karabay CY, Guler Y, Kirma C. Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy: is antibiotic prophylaxis really unnecessary? *Curr Cardiol Rev.* 2013;9:308-9
165. Cabrera AM, Jiménez R, Priego AG. Miocardiopatía hipertrófica y endocarditis : de la recomendación de profilaxis a su puesta en práctica. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:2004–5.
166. Katholi RE LP. Letter. Bacterial endocarditis in IHSS. *Am Heart J.* 1976;91:131–2.
167. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2011 ;124:40–7.
168. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:5721-32.
169. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol.* 1984;54:797–801.

170. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:672-678.
171. Ingles J, Yeates L, Hunt L, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol*. 2013;165:448-53.
172. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolar A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-24.
173. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2016;1555-61.
174. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener H-C, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:3298-304.
175. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer F a, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e89S-119S.
176. Senoo K, Lip G. Relationship of Age With Stroke and Death in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015;46:3202-7.
177. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and Bleeding Risks in NOAC- and Warfarin-Treated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 ;67:3020-1.

178. Cox S, O'Donoghue a C, McKenna WJ, Steptoe A. Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;78:182-7.
179. Magnusson P, Morner S, Gadler F, Karlsson J. Health-related quality of life in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable defibrillators. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:62.

